

Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoito

Magnesium poikimahalvauksen ehkäisyssä ja hoidossa, sekä kliinisiä havaintoja

Katsaus magnesiumin saantiin, merkitykseen, mittaukseen, ja annosteluun. Havaintoja suomalaisten poikimahalvauslehmien kliinisestä kuvasta.

Kirjoittaja

© 2016 Henrik Lindberg

Eläinlääketieteen kandidaatti

Annettu eläinlääketieteellisen tiedekunnan kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osastolle hyväksyttäväksi lissensiaatin tutkielmaksi.

Helsingin yliopisto



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto	
Työn nimi - Arbetets titel - Title Magnesium poikimahalvauksen ehkäisyssä ja hoidossa, sekä kliinisiä havaintoja			
Oppiaine - Läroämne - Subject Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoito			
Työn laji - Arbetets art - Level Tutkielma		Aika - Datum - Month and year Toukokuu 2016	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 69
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Poikimahalvauksena vakavammassa muodossa ilmenevä hypokalsemia altistaa usealle yleiselle sairaustilalle lypsylehmällä. Suurin yksittäinen hypokalsemialle altistava tekijä on puute magnesiumista, jota tulee olla riittävästi rehussa.</p> <p>Magnesium on edellytys lisäkilpirauhashormonin eritykselle, ja herkistää munuaista ja luustoa reagoimaan lisäkilpirauhashormonin vaikutukselle, minkä seurauksena luustosta vapautuu ja munuaisista takaisinimeytyy enemmän kalsiumia verenkiertoon. Lisäksi munuaiset muodostavat lisäkilpirauhashormonin vaikutuksen seurauksena kalsitriolia, jonka vaikutuksesta ruuansulatuskanavasta imeytyy enemmän kalsiumia.</p> <p>Magnesium on solunsisäinen kivennäisaine, eikä seerumin pitoisuus kerro luotettavasti solunsisäisestä vajeesta, sillä suuri solunsisäinen määrä puskuroi muutokset solunulkoisessa nesteessä. On havaittu, ettei seerumin pitoisuus ole hyvä mittari koko elimistön magnesiumstatuksesta. Puutos havaitaan vasta ääritilanteessa, heikentyneestä maidontuotoksesta, poikimahalvauksista ja muista sairauksista, tai suorittamalla kuormitustesti, joka kertoo paljonko magnesiumia pidätetään elimistön tarpeisiin.</p> <p>Poikimahalvaushoidossa kalsiuminfuusion sydänvaikutukset ovat vakavat. Magnesium suojaa sydäntä estämällä liiallisen kalsiumin kertymistä sydänlihassoluihin, hidastamalla tahdistusta, vähentämällä spontaania depolarisaatiota ja vähentämällä stressin adrenergistä vaikutusta. Se estää sydänlihaksen liiallista supistumista ja sarkoplasmaattisen kalvoston ylitäytymisen, estäen kalsiumaallot, kammiotakykardiat, sydämen pysähtymisen ja äkkikuoleman.</p> <p>Ainoastaan magnesiumia annostellessa, yli 5-kertaiset pitoisuudet aiheuttavat pääsääntöisesti vakavia neuromuskulaarisia ja kardiovaskulaarisia haittoja. Ainoastaan magnesiumia annostellessa 2-4-kertaisiin pitoisuuksiin liittyy konsensusena alentuneet jänneheijasteet, ja katsauksesta riippuen lihasheikkoutta, hypotensiota, väsymystä, vähentynyt kohdun tonus, ja ihon punastumista. Kalsiumglukonaatti vastavaikuttaa magnesiumin vaikutuksia, joten kalsiuminfuusion yhteydessä edelläkuvatut magnesiumvaikutukset vähenevät suhteessa kalsiumin pitoisuuteen.</p> <p>Munuaisilla on suuri kyky erittää liiallista magnesiumia, ja seerumin taso on usein jo kahden tunnin kuluessa normalisoitunut. Myös ternimaitoon erittyvä merkittävä määrä magnesiumia.</p> <p>Kun otetaan huomioon kalsiuminfuusion voimakkaat kardiovaskulaarivaikutukset ja sydänpysähdyksen riski; ja toisaalta magnesiumin suojaavat vaikutukset, keskeinen rooli kalsiumaineenvaihdunnassa, suuri turvamarginaali ja nopea eritys; on selvää, että magnesiumia tulee annostella kalsiuminfuusion yhteydessä. Solunulkoisen nesteen magnesiumpitoisuuden kaksinkertaistaminen on tässä yhteydessä turvallista.</p> <p>Kliiniset havainnot poikimahalvauslehmästä vastasi pääosin yleistä käsitystä: seerumin kalsium oli alhainen, magnesium oli normaali tai yli viiterajan, sydän- ja pötsiäänät olivat vaimeat, rektaali- ja pintalämpötila olivat alhaisia. Rektaalilämpötilan keskiarvo oli kuitenkin 38,5 astetta. Hoidon seurauksena lehmä tärisi usein, sydän- ja pötsiäänät voimistuivat, rytmihäiriöitä oli vähän tai kohtalaisesti. Korkeamman kuntoluokan lehmä nousi heikommin.</p> <p>Kun arvioi poikimahalvauslehmän solunsisäistä magnesiumstatusta, tulisi mahdollisesti kiinnittää huomiota magnesiumin ja kalsiumin suhteeseen, suhteessa kalsiumpitoisuuteen. Mikäli magnesiumpitoisuuden suhde kalsiumpitoisuuteen ei nouse yhtä suureksi kuin olisi fysiologisesti odotettavissa kyseisessä kalsiumpitoisuudessa, saattaa se viitata solujensisäiseen magnesiumpuutteeseen. Mahdollisesti suun kautta annetut valmisteet voivat vääristää edellämainittua arviota.</p>			

<p>Avainsanat - Nyckelord - Keywords</p> <p>Poikimahalvaus, kalsium, hypokalsemia, magnesium, hypomagnesemia, lisäkilpirauhashormoni, kalsitrioli, seerumi, kalsiuminfuusio, kuormitustesti, sydän, sydänvaikutus, rytmihäiriö, neuromuskulaarinen, turvamarginaali, erityis, Mg/Ca-suhde.</p>
<p>Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited</p> <p>HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto</p>
<p>Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s)</p> <p>Timo Soveri, työn johtaja</p> <p>Helena Rautala, työn ohjaaja</p>

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	2
2.1 Lyhyesti hypokalsemian kliinisestä merkityksestä.....	2
2.2 Magnesiumin imeytyminen ja annostelu.....	3
2.2.1 Rehu ja imeytyminen.....	4
2.2.2 Annostelu.....	5
2.3 Magnesiumin fysiologia ja rooli kalsiumaineenvaihdunnassa.....	7
2.3.1 Lukuja ja fysiologiaa.....	7
2.3.2 Kalsiumaineenvaihdunnan säätely ja havainnollistava tutkimus.....	9
2.3.3 Magnesiumpuutteen heikentävät vaikutukset kalsium-aineenvaihduntaan.....	10
2.3.4 Pehmytkudos magnesiumvarastona.....	12
2.4 Seerumin magnesium elimistön magnesiumstatuksen mittarina..	13
2.4.1 Plasman ja seerumin magnesium.....	14
2.4.2 Piilevä puutos.....	15
2.4.3 Magnesiumkuormitustesti ja muita mittareita.....	16
2.5 Magnesiumin sydänvaikutukset kalsiuminfuusiassa.....	17
2.5.1 Sydänlihaksen normaali toiminta.....	18
2.5.2 Hengenvaaralliset kammiotakykardiat.....	18
2.5.3 Magnesiumin vaikutusmekanismeja.....	19
2.5.3.1 Na-K-ATP-aasi ja kalvopotentiaali.....	20

2.5.3.2 Adrenerginen stimulus ja solunsisäinen magnesiumpitoisuus.....	20
2.5.3.3 Kalsium-ATP-aasi ja sarkoplasmaattinen kalvosto.....	21
2.6 latrogeenisen hypermagnesemian mahdolliset vaikutukset.....	23
2.6.1 Liiallinen ruokinta.....	23
2.6.2 Normaali ja liiallinen suonensisäinen annostelu.....	24
2.6.3 Kliiniset oireet ja vaikutusmekanismeja.....	26
2.6.4 Raja-arvoja oireisiin.....	27
2.6.5 Anesteettisia ja analgeettisia vaikutuksia.....	28
2.6.6 Eritys munuaisissa ja maidossa.....	29
3 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	29
3.1 Aineisto.....	29
3.2 Menetelmät.....	30
3.2.1 Magnesiumstatuksen mittarina seerumin magnesium.....	30
3.2.2 Lehmän statusparametrit ja taustatietojen kysely.....	31
3.2.3 Tutkimusasetelma, kehys ja olosuhteiden mahdolliset vaikutukset tuloksiin.....	32
3.2.4 Tilastolliset menetelmät.....	33
4 TULOKSET.....	33
4.1 Keskiarvoinen lehmä.....	33
4.2 Lähes normaali kalsiumpitoisuus.....	34
4.3 Havaitut korrelaatiot.....	35
4.4 Magnesiumin ja kalsiumin suhde seerumissa.....	36
5 POHDINTA.....	36
6 PÄÄTELMÄT.....	54
7 LÄHTEET.....	58

1 JOHDANTO

Hypokalsemia on keskeinen lypsylehmän aineenvaihdunnan epätasapainotila, jolla on suuri vaikutus lehmän hyvinvointiin ja tuotokseen. Hypokalsemia on yhdistetty useimpiin yleisiin sairaustiloihin, ja se ilmenee vakavimmassa muodossa niin kutsutussa poikimahalvauksessa synnytyksen yhteydessä, kun maidontuotanto käynnistyy. On selvää, että hypokalsemian taloudelliset vaikutukset tuottajalle ovat merkittävät.

Poikimahalvausriskiä voi ennustaa rehun kalsium-, magnesium-, fosforipitoisuudesta, kationi-anioni-suhteesta, nautarodusta ja siitä kuinka kauan eläimet ovat syöneet kyseistä rehua. Magnesiumpitoisuus rehussa on kaikista tärkein poikimahalvausriskiin vaikuttava tekijä (Lean ym. 2013), sillä on ratkaiseva rooli lypsylehmän kalsiumaineenvaihdunnan tasapainon ylläpitämisessä, ja puute altistaa hypokalsemialle (katsaus DeGaris ja Lean 2008). On myös käytännön työssä koettu hypomagnesemian aiheuttavan yli 75 % lypsykauden keskivaiheella esiintyvistä hypokalsemioista (Goff 2014).

Hypomagnesemia lypsylehmillä aiheuttaa hyvin harvoin vakavaa laidunhalvausoireilua, kuten esimerkiksi laiduntaville kevätpoikiville lihanaudoille. Yleensä oireet ovat samankaltaisia kuin hypokalsemissa (Divers ja Peek 2008). Tämän vuoksi on hyvin vaikeaa tietää lehmän magnesiumstatusta kliinisen kuvan perusteella, ja koska magnesiuminpuute altistaa hypokalsemialle, huomio kiinnittyy yleensä hypokalsemian oireisiin.

Magnesiumstatusta voi arvioida mittaamalla veren magnesiumpitoisuutta, mutta on epäselvää kuinka hyvin veren magnesium kuvaa koko elimistön magnesiumstatusta (Schweigel ym. 2009). Magnesium sijaitsee – toisin kuin kalsium – valtaosaisesti solujensisäisesti, ja vähintään kolmasosa elimistön magnesiumista sijaitsee lihaksissa ja muussa pehmytkudoksessa (Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012, Goff 2014, Martín-Tereso ja Martens 2014, Schweigel 2009).

Poikimahalvausta hoidetaan suonensisäisellä kalsiuminfuusiolla. Kalsiuminfuusiolla on kuitenkin haittavaikutuksia sydämeen, jotka ilmenee kliinisesti eriasteisina rytmihäiriöinä. Ikävimmässä tapauksessa rytmihäiriöt voivat olla niin voimakkaita, että ne johtavat sydämen pysähtymiseen ja lehmän äkkikuolemaan. Kalsiumin vakavia haittavaikutuksia pyritään estämään

annostelemalla samanaikaisesti kalsiumin vaikutuksia vastavaikuttavaa magnesiumia, jota on eri pitoisuuksissa lisätty kaupallisiin kalsiumvalmisteisiin (Lääketietokeskus 2016).

Eläinlääkäriin on ymmärrettävä hypokalsemian merkitystä, ymmärrettävä magnesiumin merkitystä kalsiumaineenvaihdunnassa, osattava neuvoa magnesiumruokinnassa, osata arvioida magnesiumstatusta, hallitava poikimahalvaushoito, ja ymmärrettävä magnesiumin merkityksen kalsiuminfuusiassa.

Koska kentällä esiintyy erilaisia – usein subjektiiviseen arvioon perustuvia – käytäntöjä siitä paljonko magnesiumia tulisi annostella poikimahalvaushoidon yhteydessä, halusin perehtyä magnesiumin rooliin hypokalsemiaan liittyen, ja selvittää magnesiumannon perusteita ja turvamarginaalia.

Otimme myös verinäytteitä poikimahalvauslehmistä, joista määritimme kalsium- ja magnesiumpitoisuudet. Näytteenoton yhteydessä dokumentoitiin lehmän kliiniset statusparametrit, joita analysoitiin suhteessa veriarvoihin.

Lypsylehmää on jalostettu määrätietoisesti, ja maaperä ja ruokintakäytännöt saattavat vaihdella maittain ja alueittain. On mahdollista, että suomalaisen lehmän magnesiumstatus ja poikimahalvauksen kliininen kuva jossakin määrin eroaa muiden maiden ja perinteiseen kirjallisuudessa esitettyyn tutkimustietoon.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Lyhyesti hypokalsemian kliinisestä merkityksestä

Maidontuotannon alkaessa neljäsosa hiehoista ja noin puolet lehmistä kärsivät subkliinisestä hypokalsemiasta ($< 2,0$ mmol/L, normaali 2,1-2,8 mmol/L), ja noin viisi prosenttia kliinisestä hypokalsemiasta (Reinhardt ym. 2011). On myös tutkimuksia, jotka viittaavat siihen, että jo alle 2,1 mmol/L pitoisuus vaikuttaa kielteisesti (Chapinal ym. 2011, Martinez ym. 2012).

Hypokalsemiaan on liitetty vähentynyt maidontuotos, juoksumahan siirtymä, heikentynyt hedelmällisyys, jälkeisten jääminen ja kohtutulehdus. (Chapinal ym. 2011, Chapinal ym. 2012, Martinez ym. 2012). Maksa rasvoittuu

enemmän (Chamberlin ym. 2013), ja immuunivaste heikkenee (Kimura ym. 2006). Myös utaretulehdus on yhdistetty hypokalsemiaan (Curtis ym. 1983). Kimura ym. (2006) osoittivat, että mononuklearisolujen endoplasmaattisen kalvoston kalsiumvarastot vähenevät poikimisen yhteydessä, jolloin hypokalsemiaa yleensä tavataan. Tämä on yksi syy heikentyneeseen immuunivasteeseen.

Hypokalsemian vaikutuksista on esitetty malli, jossa lihastoiminnan heiketessä loukkaantumiset lisääntyvät sekä pötsin ja juoksutusmahan toiminta heikentyy, jolloin kuiva-aineen syönti vähenee ja juoksutusmahan siirtymän riski kasvaa, mistä seuraa maidontuotannonlaskua ja ketoosia, joka jälleen altistaa syönnin heikentymiseen ja juoksutusmahan siirtymään (Oetzel 2013). Lihastoiminnan heiketessä myös vetimen pään sulkijalihas päästää enemmän bakteereja utareeseen, toteaa Goff (2008) katsausartikkelissaan .

2.2 Magnesiumin imeytyminen ja annostelu

Magnesiumpitoisuus rehussa on kaikista tärkein poikimahalvausriskiin vaikuttava tekijä (Lean ym. 2013), sillä on ratkaiseva rooli lypsylehmän kalsiumaineenvaihdunnan tasapainon ylläpitämisessä, ja puute altistaa hypokalsemialle (katsaus DeGaris ja Lean 2008). On myös käytännön työssä koettu hypomagnesemian aiheuttavan yli 75 % lypsykauden keskivaiheella esiintyvistä hypokalsemioista (Goff 2014).

2.2.1 Rehu ja imeytyminen

Nauta saa magnesiumin rehusta. Schonewille (2013) toteaa katsausartikkelissaan, että magnesiumin imeytymisen tehokkuus pötsissä pidetään yleisesti kriittisimpänä tekijänä märehitjän magnesiumsaannissa. Jonkin verran eritystä ja imeytymistä tapahtuu myös suolistossa.

Samassa katsauksessa Schonewille (2013) toteaa, että savimaasta vapautuu enemmän magnesiumia kuin hiekkaisesta, vermikuliitti- ja montmorilloniittisavesta enemmän kuin kaoliniittisavesta, ja lisäksi kasvin magnesiumottoon vaikuttavat pH, orgaaninen aines ja lannoitus. Typpilannoite nostaa kasvin magnesiumpitoisuutta nostamatta kaliumpitoisuutta, mutta lietelanta

nostaa kaliumpitoisuuden ja vähentää hieman magnesiumipitoisuutta. Korkea kaliumpitoisuus on yhdistetty lehmän magnesiumpuutteeseen (Schonewille 2013).

Goff (2014) kuvaa katsausartikkelissaan magnesiumin imeytymistä pötsissä. Rehun korkea magnesiumipitoisuus ja pötsin alhainen pH (<6,5) lisäävät liukenevan magnesiumin pitoisuutta. Pötsin pH voi nousta korkean kaliumin, lisääntyneen syljenerityksen tai korkean NP-typen (ei proteiinia sisältävä tyyppi) takia. Lisäksi tyydyttymätön palmitiini-, linoli- ja linoleenihappo voi muodostaa liukenemattomia yhdisteitä magnesiumin kanssa, kuten akoniittihapon yksi aineenvaihduntatuotekin.

Magnesiumin imeytymiseen pötsissä on ehdotettu kolme seuraavaa mekanismia (Martín-Tereso ja Martens 2014). Magnesiumin imeytyminen apikaalisen solukalvon sähköpotentiaalin erosta johtuen, ionikanavan (TRPM7/TRPM6) läpi. Korkea kalium heikentää imeytymistä tätä reittiä pitkin. Toinen ehdotettu mekanismi on yhdessä imeytyminen anioinin kanssa, jolloin varaus on neutraali, ja imeytymistä ohjaisi pötsin magnesiumipitoisuus. Kolmas ehdotettu mekanismi tapahtuu basaalipuolen solukalvolla; magnesiumia (Mg^{++}) siirtyy solusta ulos vaihtona kun natriumia (Na^{+}) virtaa sähköpotentiaalinsa voimalla solun sisälle. Tähän on ehdotettu SLC41A1 Na^{+}/Mg^{++} -ionivaihtajaa (Martín-Tereso ja Martens 2014).

On ehdotettu että nämä mekanismit toimivat toisiaan täydentävästi; apikaalisesta sähköpotentiaalista toimiva ja kalium-herkkä mekanisimi toimii alhaisissa magnesiumipitoisuuksissa korkealla affiniteetillä, kun taas sähköneutraali siirtyminen toimii korkeissa magnesiumipitoisuuksissa alhaisella affiniteetillä (Martín-Tereso ja Martens 2014).

Mekanismi, jossa magnesium imeytyy yhdessä anionin kanssa, toimii todennäköisesti vaihtamalla yhden magnesiumionin kahteen vetyioniin, ja samalla vaihtaen anioneita kuten CO_2 / HCO_3^{-} tai dissosioituneita lyhytketjuisia rasvahappoja. Lyhytketjuiset rasvahappojen on todettu lisäävän magnesiumin imeytymistä (katsaus Schonewille 2013).

Martens ja Schweigel (2000) toteavat katsauksessaan, että lisäksi magnesiumia siirtyy epiteelisolujen välistä kemiallisen gradientin mukaisesti, kun pötsin magnesiumipitoisuus on korkea. Kalium ei vaikuta edellämainittuun siirtymiseen, mutta vähentää pötsin epiteelin sähköpotentiaalia, minkä

seurauksena magnesiumia siirtyy vähemmän epiteelisolun sisälle ja siitä edelleen verenkiertoon.

Lampailla tehdyssä tutkimuksessa Newton ym. (1972) laskivat, että korkea kaliumpitoisuus rehussa (4,9 % vs. 0,6 %) puolittaa magnesiumin imeytymistä. Lampaan ja lehmän välillä saattaa kuitenkin olla jonkin verran eroa kaliumin vaikutuksessa (Suttle 2010). Schonewille ym. (2008) laskivat 15 tutkimuksen perusteella (323 lehmää), että magnesiumin saantia tulisi lisätä 4 g/pvä, aina kun kaliumin määrä lisääntyy 10 g/kg kuiva-ainetta, jotta imeytyneen magnesiumin määrä olisi sama.

2.2.2 Annostelu

Goff (2014) toteaa katsausartikkelissaan, että rehun magnesiumipitoisuus tulisi etenkin ummessaolon loppuvaiheella ja herumisen aikaan olla 0,35-0,40 %, jotta veren magnesiumipitoisuus olisi poikimisen aikaan riittävä. Tällöin tapahtuu myös passiivista imeytymistä pötsin seinämän läpi, mikäli aktiivinen kuljetus olisi esimerkiksi korkean kaliumin vuoksi heikentynyt.

Lean ym. (2006) havaitsivat magnesiumipitoisuuden nostamisen 0,3 prosentista 0,4 prosenttiin kuiva-aineesta vähentävän poikimahalvausriskiä 62 %:lla. Martín-Tereso ja Martens (2014) toteavat, että korkea magnesiumtarjonta on edellytys poikimahalvauksen ehkäisyssä, ja tarve lasketaan: 2,8 g/pvä ylläpitoon ja ternimaitoon aliarviolta ($5 \text{ L} \times 0,733 \text{ mg/L} = 3,6 \text{ g/pvä}$); yhteensä 6,4 g/pvä. Kuiva-aineen syönti poikimisen aikaan on 6-10 kg/pvä. Mikäli kuiva-aine sisältää 0,3 % magnesiumia, sitä tulisi syödä 10 kg, tai jos kuiva-aine sisältää 0,4 % magnesiumia, sitä tulisi syödä 8-10 kg; ottaen huomioon yleisen sulavuusasteen. Saksassa magnesiumsuositus on vain 0,2 % kuiva-aineesta.

Suomessa magnesiumsuositus on ummessaolevalle lehmälle (550 kg) sisäruokintakaudella 14 g/pvä ja laidunkauden alkuvaiheena 18 g/pvä. 10 kg tuottavalle vastaavat suositukset ovat 16 g/pvä ja 21 g/pvä; 20 kg tuottavalle 23 g/pvä ja 30 g/pvä; 30 kg tuottavalle 29 g/pvä ja 39 g/pvä, ja tuotoksen mukaan nousevat (Luonnonvarakeskus 2016). Pyörälä ja Tiisonen (2005) toteavat rehun hypomagnesemian suhteen riskirehuksi, mikäli magnesiumia on vähemmän kuin 0,2 % kuiva-aineesta.

Schonewille (2013) toteaa katsauksessaan, että magnesiumsulfaattilannoituksella voi lisätä nurmen magnesiumpitoisuutta, mutta lisäys on todettu olevan suhteellisen vähäinen ja maan koostumuksesta riippuvainen. Valitettavasti magnesiumlannoitus on yhdistetty nurmen alhaisempaan kalsiumpitoisuuteen. Edellämainituista syistä on suositeltavampaa annostella magnesiumia täydennysrehuna kuin lannoituksen kautta. On kuitenkin hyvä huomata, että apilassa on noin kaksi kertaa enemmän magnesiumia kuin nurmessa (katsaus Schonewille 2013).

Lyhytaikaisesti – esimerkiksi ummessaolon aikana, jos ei ruokita tiivisteellä – magnesiumia voidaan lisätä hyvillä kivennäissekoituksilla tai hyvälaatuisella (hyvin imeytyvällä) magnesiumoksidilla. Edellämainitut kiinnittyvät paremmin hieman kosteaan rehuun. Laitumelle voi levittää 30 kg magnesiumoksidia hehtaaria kohden (katsaus Schonewille 2013).

Magnesiumsulfaatti ($7H_2O$) ja magnesiumkloridi ($2H_2O$) ovat hyvin liukenevia ja hyödynnettävissä. Tosin niiden magnesiumpitoisuudet ovat melko alhaisia; sulfaatilla 9 % ja kloridilla 18 %. Ne eivät ole kovin maistuvia, eivätkä puskuroi pötsiä lypsyajan ruokinnassa. Magnesiumoksidi vie vähemmän tilaa, on maittavampi, ja emäksisyyden vuoksi sopivampi lypsyajan ruokintaan (Goff 2014). Magnesiumsulfaatti ja magnesiumkloridi myötävaikuttavat happo-emästasapainon siirtämisessä asidoosin suuntaan, ja edellämainituista magnesiumkloridi vaikutti happo-emästasapainoon enemmän kuin magnesiumsulfaatti (katsaus Schonewille 2013). Lean ym. (2013) ovat samoilla linjoilla, magnesiumia on parasta lisätä magnesiumsulfaatina, -kloridina ja -oksidina. Kloridimuodon kanssa tulee olla varovainen, koska sitä on epämiellyttävää syödä, tosin juomaveteen sekoitettuna sitä on käytetty (Lean ym. 2013).

Goff (2014) toteaa, että on myös kiinnitettävä huomiota käytettävän magnesiumlähteen hyötyosuuteen, joka voi vaihdella hyvin paljon. Esimerkiksi magnesiumoksidi tulisi olla hienoksijauhettua ja sen magnesiumpitoisuus saisi olla enintään 56 %, jolloin se ei ole tuotettu liian kuumassa, ja hyödynnettävyys on hyvä. Goff (2014) toteaa myös kuinka hyödynnettävyyttä voi arvioida laittamalla 3 g magnesiumoksidia astiaan, ja lisäämällä hitaasti 40 mL 5 % etikkahappoa; ravistamalla 15 sekuntia ja lukemalla pH 30 minuutin kuluttua. Etikan pH on noin 2,7 ja parhaat magnesiumoksidit nostavat pH:n 8,2:een, huonoimmat 3,8:aan.

Logaritminen asteikko tarkoittaa 3000-kertaista eroa puskurointitehossa (Goff 2014).

2.3 Magnesiumin fysiologia ja rooli kalsiumaineenvaihdunnassa

2.3.1 Lukuja ja fysiologiaa

Katsausartikkelissaan Goff (2014) kertoo magnesiumin olevan tärkeä solunsisäinen kationi, joka on tarpeellinen kaikissa keskeisissä metabolisissa tapahtumaketjuissa. Solunulkoinen magnesium on välttämätön normaalin hermoimpulssin kulkemiseen, lihasten toimintaan ja luuston mineralisoitumiseen. Vain pieni määrä magnesiumista on veressä ja solunulkoisessa nesteessä; valtaosa on solujensisäisesti pehmytkudoksessa ja luustossa (**taulukko 1**).

Goffin (2014) mukaan plasman magnesiumin ylläpito on lähes kokonaan riippuvainen imeytymisestä ravinnosta. Martín-Tereso ja Martens (2014) toteavat liiallisen magnesiumin erittyvän nopeasti munuaisten kautta, ja erityis vähenee jos saanti on vähäistä. Lisäksi he toteavat, että munuaisissa 20-30 % takaisinimeytymisestä tapahtuu proksimaalitubuluksessa ja 60-70 % Henlen lingon paksussa nousevassa osassa. On viitettä siitä, että magnesium ja kalsium olisi kilpailevia edellä mainitussa osassa, joka voisi selittää magnesiumin nousua hypokalsemian yhteydessä. Noin 10 % imeytyy distaalisessa kiemuratiehyestä (Martín-Tereso ja Martens 2014).

Humphrey ym. (2014) toteavat ihmis- ja eläinjulkaisuihin perustuvassa katsauksessaan, että imeytyminen epiteelisolujen välistä (tiividen liitosten huokoisista) on päämekanismi magnesiumin takaisinimeytymisessä Henlen lingon paksussa nousevassa osassa. Hyper- tai hypokalsemia voi vähentää magnesiumin imeytymistä edellämainitussa osassa.

Imeytyminen epiteelisolujen läpi tapahtuu TRPM6:n (ionikanava) avustuksella, jonka kalsiumreseptorin uskotaan tunnistavan kalsium- ja magnesiumpitoisuuden, ja sen mukaan säätelevän takaisinimeytymistä (Martín-Tereso ja Martens 2014). Magnesiumvajeen on todettu lisäävän TRPM6:tta hiiressä (Martín-Tereso ja Martens 2014).

Humphrey ym. (2014) toteavatkin, että kalsium- ja magnesiumioneja tunnistava reseptori (CaSR) sijaitsee basolateraalimembraanissa Henlen lingossa

ja distaalisessa kiemuratiehyessä, ja säätelee magnesiumin (ja kalsiumin) imeytymistä vasteena interstitiaalipitoisuuteen. Basaalimembraanien hormonireseptorit, etenkin lisäkilpirauhashormonille, mutta myös D-vitamiinille, ADH:ille, glukagonille, kalsitoniinille ja insuliinille, säätelevät magnesiumin kulkeutumista solun ulkoisen- ja solunsisäisten osien välissä (Humphrey ym. 2014).

Magnesium sitoo vettä tiukemmin kuin kalsium, kalium ja natrium. Magnesiumioni on hydraattimuodossa (kun vettä on sitoutuneena) noin 400 kertaa suurempi kuin dehydraattuneessa. Kalsium on hydraattimuodossa 25 kertaa suurempi, kalium 4 kertaa suurempi, ja natrium 25 kertaa suurempi (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012). Edellä mainittu selittää monia magnesiumin erityisyyksiä, kuten kalsiumantagonismi; magnesiumilla on vaikea kulkea kapeista kanavista, kun se ei pysty helposti riisumaan vesikuortansa, kun sen sijaan kalsium riisuu sen helposti ja kulkee kanavasta (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012).

Taulukko 1. Arvioitu magnesiumin ja kalsiumin jakaantuminen elimistössä.

Magnesiumia	Seerumi / Plasma / Veri	Kaikki solunulkoisen neste (ml. Seerumi/ Plasma)	Solunsisäinen/ Pehmytkudos/ Lihas	Luusto
Nauta 600 kg (Goff 2014)	0,85 g	3 g	79 g	205 g
Nauta 700 kg (Martín-Tereso ja Martens 2014)		4,5-5 g	130-195 g	270-350 g
Nauta 700 kg (Schweigel ym. 2009)			140 g	
Ihminen (Jahnen- Dechent ja Ketteler 2012)	0,3 % Seerumi 0,5 % Punasolut		27 % Lihas 19 % Muu pehmytkudos	53 %
Kalsiumia				
Nauta (Goff 2014)	3-3,5 g	8-9 g	< 1 g	7800-8500 g

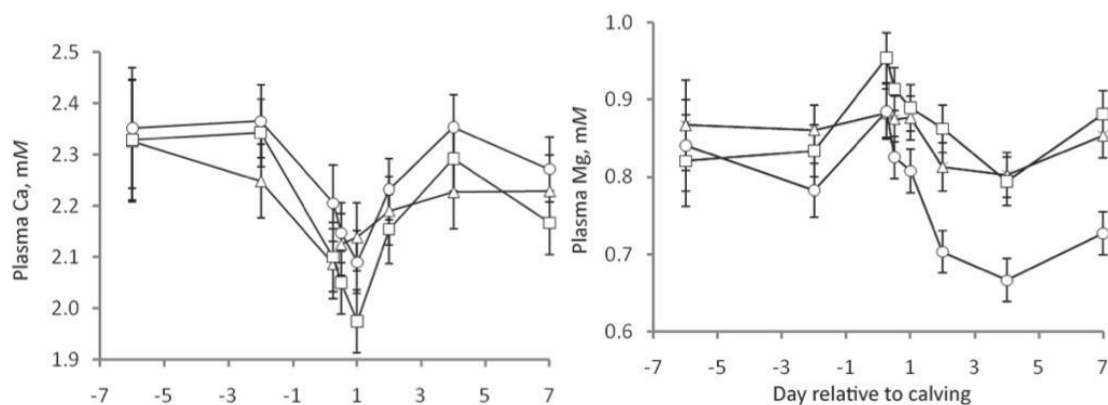
2.3.2 Kalsiumaineenvaihdunnan säätely ja havainnollistava tutkimus

Martín-Tereso ja Martens (2014) toteavat katsauksessaan, että kalsiumhomeostaasia säädellään pääosin lisäkilpirauhashormonin ja kalsitriolin (1,25-dihydroxyvitamiini D) vaikutuksesta. Lisäkilpirauhaset tunnistavat veren alhaisen kalsiumpitoisuuden ja vapauttavat lisäkilpirauhashormonia; lisäkilpirauhashormoni lisää munuaisten kalsiumin takaisinottoa – tai alentuu lisää eritystä – lyhyelläkin aikavälillä. Lisäkilpirauhashormoni indusoi munuaisten kalsitriolin muodostamista, jolla on suora vaikutus kalsiumin imeytymiseen ruuansulatuskanavassa, vaikkakin imeytymisen lisääntyminen tapahtuu jonkin päivän viiveellä; johtuen todennäköisesti siitä, että uudet enterosyytit kehittyvät vastaamaan vallitsevaa kalsiumtilannetta, ja kestää muutama päivä ennenkuin ovat kypsyneet toimiviksi (katsaus Martín-Tereso ja Martens 2014). Luustossa on vain pieni määrä nopeasti vapautettavaa kalsiumia, ja laajamittaisempi vapauttaminen luustosta käynnistyy vasta noin 48 tunnin kuluttua jos lisäkilpirauhashormonisignaali jatkuu yhtenäisenä (pulsoiva indusoi anaboliaa)(katsaus Martín-Tereso ja Martens 2014). Munuaisten takaisinotto ja ruuansulatuskanavassa imeytyminen ovat siis ensisijaiset säätelymekanismit .

Kronqvist ym. (2011) tutkimuksen mittaukset havainnollistavat kalsiumaineenvaihduntaa ummessaolon ja poikimisen aikaan. He syöttivät terveille lehmille eri kalsiumpitoisuuksia (4,5; 9; ja 13,5 g/kg ka) ja magnesiumia 1,8 g/kg kuiva-ainetta, ja mittasivat plasman kalsium-, magnesium-, CTx (luuresorbtiomittari)-, ja lisäkilpirauhashormonipitoisuuksia. Ummessaoloaikana ei havaittu muutoksia plasman mittareissa. Eri kalsiummäärät eivät vaikuttaneet kalsiumin laskennalliseen hyödynnettävyyteen/imeytyvyyteen, mutta magnesiumin laskennallinen hyödynnettävyys/imeytyvyys oli korkeampi lehmillä, joille oli syötetty vähiten kalsiumia. Vähiten kalsiumia saaneet erittivät ummessaolon aikana enemmän kalsiumia virtsaan kuin enemmän saaneet. Eniten kalsiumia saaneet erittivät vähemmän magnesiumia kuin vähemmän saaneet. Magnesiumin erityis väheni kaikilla viimeisen kolmen viikon aikana ennen poikimista (Kronqvist ym. 2011).

Kronqvist ym. (2011) mittasivat, että kaikkien lehmien kalsiumpitoisuudet olivat alhaisia 6 tuntia poikimisesta, ja normalisoituivat 4 päivän kuluessa. Kalsiumpitoisuuden laskun yhteydessä plasman magnesium- ja CTx-pitoisuus

nousivat. Magnesiumpitoisuus palautui vuorokauden kuluttua tasoon ennen poikimista, mutta laski siitä vielä eniten kalsiumia saaneilla alhaiseksi 2-7 päivän mittausajankohtiin, mikä saattoi johtua solunsisäisen magnesiumvarantojen tyhjentämisestä, joka näkyi vasta kun magnesiumia erittyi runsaasti maitoon (Kronqvist ym. 2011). Magnesiumpitoisuus plasmassa ja erityis virtsassa oli etenkin eniten kalsiumia saaneilla subkliinisen hypomagnesemian viitealueella, joten magnesiumpitoisuus rehusa ei ollut riittävä. Tämä saattaa myös selittää miksei lisäkilpirauhashormonin pitoisuus noussut odotetun mukaisesti. Myös poikimisenaikainen stressi voi mahdollisesti alentaa magnesiumpitoisuutta, toteavat Kronqvist ym. (2011).



Kuva 1. Plasman kalsiumpitoisuus laskee ja magnesiumpitoisuus nousee poikimisen aikaan terveilläkin lehmillä. Δ vähiten kalsiumia saaneet; \square keski; \circ eniten kalsiumia saaneet (Kronqvist ym. 2011).

2.3.3 Magnesiumpuutteen heikentävät vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan

Goff (2014) toteaa katsausartikkelissaan hypomagnesemian kaksi päävaikutusta, joilla se heikentää kalsiumaineenvaihdunnan toimintaa. Hypomagnesemia vähentää lisäkilpirauhashormonin eritystä vasteena hypokalsemiaan, ja vähentää kohdekudosten (etenkin luu ja munuainen) herkkyyttä lisäkilpirauhashormonille. Pitkittynyt hypomagnesemia vähentää solunsisäistä ja -ulkoista magnesiummäärää (Goff 2014).

Goff (2014) toteaa katsauksessaan, että tutkimustulokset viittaavat siihen, ettei adenyylisyklaasi pysty muuttamaan Mg-ATP:tä cAMP:iksi magnesiumionin puuttuessa. Tiedetään, että ATP ja GTP tulee olla yhdistyneenä magnesiumiin, jotta ne sopivat useimpiin katalyyttisiin sitoutumiskohtiinsa. On epäselvää, voiko

magnesium rajoittaa ATP:n ja GTP:n saatavuutta ja estää solutoimintoja joihin näitä tarvitaan (katsaus Goff 2014). Magnesium toimii solussa vastaionina ATP:lle (jolloin yhdessä sähköneutraali varaus), ja vakauttaa ratkaisevasti monia entsyymejä, mukaanlukien entsyymejä, jotka osallistuvat ATP:tä tuottaviin reaktioihin (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012).

Goff (2014) toteaa katsauksessa, että lisäkilpirauhashen kalsiumia tunnistavat reseptorit (CaSR) ovat G-proteiinikytkentäisiä. Solunsisäisen magnesiumipitoisuuden lasku ajatellaan vaikuttavan G-alfa-proteiinin ja adenyylisyklaasin vuorovaikutukseen, ja adenyylisyklaasin tehoon muuttaa Mg-ATP:n cAMP:iksi, minkä seurauksena ei erity lisäkilpirauhashormonia. Hypomagnesemia onkin lehmällä todettu estävän lisäkilpirauhashormonin vapauttamista veren kalsiumpitoisuuden ylläpitämiseksi (katsaus Goff 2014). Rude (1998) toteaa katsauksessaan, että kohtalainen tai vakava magnesiumpuute ihmisessä voi johtaa hypokalsemiaan, joka palautuu normokalsemiaksi magnesiumterapian avulla. Edellämainitussa kalsium tai/ja D-vitamiini-hoito ei tehoa. Tämä johtuu ilmeisesti lisäkilpirauhashormonin toiminnan heikentymisestä, sillä lisäkilpirauhashormonipitoisuus nousee minuuttien kuluessa magnesiumin annosta.

Lisäkilpirauhashormonin vaikutuksesta virtsasta takaisinimeytyy enemmän kalsiumia ja magnesiumia, mikä on yksi syy veren kohonneeseen magnesiumipitoisuuteen poikimisen aikaan (katsaus Goff 2014).

Myös hypermagnesemia vaikuttaa kalsiumaineenvaihduntaan. Felsenfeld ja Levine (2015) toteavat katsauksessaan, että hypermagnesemia aktivoi CaSR:eita lisäkilpirauhasissa ja vähentää lisäkilpirauhashormonin eritystä, mutta magnesiumin vaikutus on 2-3 kertaa vähäisempi kuin kalsiumin. Magnesium vähentää lisäkilpirauhashormonin eritystä pääasiassa silloin kun kalsiumpitoisuus on kohtalaisen alhainen. Magnesium myös muuttaa lisäkilpirauhasta lisäämällä kalsiumia tunnistavien reseptoreiden (CaSR) ja kalsitriolia (1,25-dihydroxyvitamiini D) tunnistavan reseptoreiden määrää (katsaus Felsenfeld ja Levine 2015). Hypermagnesemia on yhdistetty matalampiin lisäkilpirauhashormonitasoihin, ja matalammat magnesiumipitoisuudet on yhdistetty korkeampiin lisäkilpirauhashormonitasoihin dialyysipotilailla (katsaus Alhosaini 2015).

2.3.4 Pehmytkudos magnesiumivarastona

Vaikka kalsiumia on alle 1 g soluissa ja valtaosa luustossa, on hyvä huomioida, että magnesiumia on merkittävä osuus soluissa (**taulukko 1**). Tästä syystä voidaan ajatella pehmytkudoksen toimivan magnesiumin varastona, kuten luusto kalsiumille.

Magnesium on (kaliumin jälkeen) toiseksi yleisin kivennäinen pehmytkudoksessa (0,1-0,2 g/kg kudosta), ja kudoksessa se on noin 80-prosenttisesti sitoutunut proteiineihin (Suttle 2010). Lehmällä on alle 1 g magnesiumia veressä, noin 3 g solunulkoisessa nesteessä, ja arviolta 79-195 g pehmytkudoksessa (Goff 2014, Martín-Tereso ja Martens 2014). Solunulkoisen nesteen tilavuus (L) on noin 30 % kehon painosta aikuisessa lehmässä, ja se koostuu interstitiaalinesteistä ja plasmasta/seerumista. Intraseellulaarinnesteen tilavuus on noin 50 % painosta (katsaus Goff 2004).

Humphrey ym. (2014) toteavat ihmis- ja eläintutkimuksiin perustuvassa katsauksessaan pehmytkudosten ja luiden pintakerroksen magnesiumin voivan ylläpitää homeostaasin ionisoidun solunulkoisen magnesiumin ja solunsisäisen magnesiumin välillä. Sytosolin magnesiumipitoisuus 0,5-1,0 mmol/L ylläpidetään solunulkoisen magnesiumin vaihteluista huolimatta. Puskurointi tapahtuu kuljettamalla magnesiumia solu- ja organelikalvojen läpi, sekä solunsisäisen proteiineihin sitoutuneisuuden kautta. Virtaus solun sisälle ja solusta ulos tapahtuu magnesiumin ja kalsiumin pitoisuuksien mukaan TRPM-kanavien kautta. Magnesiumia vapautuu mitokondrioista cAMP:in ja ADP:in pitoisuuksien noustessa, minkä jälkeen magnesiumia vapautuu solukalvon läpi Mg^{++}/Na^{+} vaihtajan ja mahdollisesti TRPM-kanavan kautta. Magnesium ja kalsium kilpailevat kulkeutumisesta TRPM-kanavien kautta, ja magnesium voi sitoutua joidenkin kanavien sisäaukolle estäen kalsiumin kulkua kanavasta. Organelleihin siirretään magnesiumia sähköneutraalisti, jolloin monet kuljetusmekanismit ovat riippuvaisia kalsiumista (katsaus Humphrey ym. 2014).

Jahnen-Dechent ja Ketteler (2012) toteavat katsauksessaan, että sydänlihas, munuaisparenkyymi, rasvakudos, lihas, aivokudos ja lymfosyytit vaihtavat solunsisäistä ja -ulkoista magnesiumia eri tahtiin. Rottien sydänlihaksessa, munuaisessa ja rasvasolussa koko solunsisäinen magnesium voi vaihtua plasman magnesiumin kanssa 3-4 tunnissa. Ihmisessä vaihtuvuus on

hidasta, ja valtaosa magnesiumista on ei-vaihtuvassa tai hyvin hitaasti vaihtuvassa tilassa.

Van Mosel ym. (1991) syöttivät lehmille matalaa (0,22 %) ja korkea (0,82 %) magnesiummäärää, yhdistettynä korkeaan kaliumiin (4,1 %), seitsemän viikkoa ennen poikimista. Matalan magnesiumin nuoremmilla lehmillä oli korkeampi kalsiumpitoisuus luussa kuin korkean magnesiummäärän syönneillä nuorilla. Tämä saattaa johtua magnesiumin ja kalsiumin ionivaihdannasta luun pinnalla. Vanhemmilla lehmillä ei ollut vastaavaa eroa, vaikka seerumin magnesiumpitoisuus oli niillä pienempi. Tiedetään että luuston vaihdannalle altis magnesium vähenee iän myötä.

Schweigel ym. (2009) tutkivat plasman ja virtsan magnesiumpitoisuuksia kahden tunnin magnesiumifuusion (2,5 mg/kg) yhteydessä. Tutkimuksen alkaessa seerumin magnesiumpitoisuus oli kaikilla lehmillä viiterajoissa 0,8-1,1 mmol/L, joista kuudella lehmällä yhdeksästä oli seerumipitoisuus edellämmainitun viitealueen alakolmanneksessa. Lehmille oli syötetty vapaasti rehua, jossa magnesiumpitoisuus oli arvioitun kuiva-aineen syönnin perusteella saksalaisen suosituksen (25 g/pvä, 20 l tuottavalle 700kg lehmälle) mukaisesti 0,18-0,23 % kuiva-aineesta. Schweigel ym. (2009) havaitsivat, että magnesiumin suhteellinen erityys (ottaen huomioon virtsamäärän) väheni infuusion aikana ja jälkeen viidellä lehmällä yhdeksästä. Nämä lehmät eivät siis lisänneet eritystä infuusion seurauksena. Tämä osoittaa, että lehmä käytti osan magnesiumista solujensisäisten magnesiumvarastojen täydentämiseen. Piilevä solunsisäinen magnesiumvaje todettiin vasta magnesiumkuormituksen kautta, joten plasman magnesium antaa vain viitettä lehmän kyvystä ylläpitää solunulkoisen magnesiumin tasapainoa.

2.4 Seerumin magnesium elimistön magnesiumstatuksen mittarina

Lehmän magnesiumstatusta voi arvioida usealla eri mittarilla: veren seerumista, virtsasta, lasiaisesta ja selkäydinnesteestä. Seerumin pitoisuus ei ole ehdoton mittari vaikeissa hypomagnesiemioissa, joissa kouristelu on johtanut merkittävään lihasvaurioon ja solunsisäinen magnesium on vuotanut lihassoluista verenkiertoon. Niissä tapauksissa virtsan, lasiaisen tai selkäytimen pitoisuudet pidetään luotettavampina (Divers ja Peek 2008).

Herroeder ym. (2011) toteavat katsauksessaan, että noin 2-3 % solunsisäisestä magnesiumista on ionisoituneessa muodossa ja säätelee solunsisäistä magnesiumtasapainoa. Rude (1998) toteaa katsauksessaan, että noin 1-5 % solunsisäisestä magnesiumista on ionisoituneessa muodossa.

2.4.1 Plasman ja seerumin magnesium

Plasman magnesiumpitoisuus on Goffin (2014) mukaan normaalisti 0,8-1,0 mmol/L. Arviolta 20 % on sidottuna proteiineihin, 65 % on ionisoituneena ja loput yhdistyneenä anioneihin kuten fosfaattiin ja sitraattiin. Humphrey ym. (2014) toteavat katsauksessaan, että koirilla ja ihmisillä arvioidaan seerumin magnesiumin olevan 30-40 % sidottuna proteiineihin – suurempi osa albumiiniin, pienempi osa globuliineihin, 55-65 % ionisoituneena, ja 4-6 % yhdistyneenä anioneihin kuten fosfaattiin, sitraattiin, bikarbonaattiin, laktaattiin ja sulfaattiin.

Koska veren magnesiumpitoisuus ei vasikoilla tehdyssä tutkimuksessa korreloi kovin hyvin kliinisten oireiden kanssa, Martín-Tereso ja Martens (2014) puolestaan asettavat seuraavat viiterajat veren magnesiumpitoisuudelle: 0,9-1,2 mmol/L normaali; 0,8-0,9 mmol/L epävarma; 0,7-0,8 mmol/L hypomagnesemiaepäily; ja <0,7 mmol/L hypomagnesemia.

Ellei seerumin magnesiumpitoisuus ole 12 tuntia poikimisesta vähintään 2,0 mg/dL (0,822 mmol/L) 90% lehmistä, se viittaa puutteelliseen imeytymiseen tai alhaiseen pitoisuuteen rehussa (katsaus Goff 2014).

Hypomagnesemian kliiniset oireet ilmenevät vasta kun veren magnesium on alle 0,4-0,5 mmol/L. Lehmillä joilla on 0,5-0,8 mmol/L pitoisuus ovat hitaita syömään ja tuottavat vähemmän maitoa kuin voisivat. Veren magnesiumpitoisuus ei saisi olla alle 0,83 mmol/L poikimisen aikaan, toteaa Goff (2006) katsauksessaan.

Humphrey ym. (2014) katsauksessa todetaan koko elimistön magnesiumin mittaamisen olevan haaste, koska magnesium sijaitsee pääosin solunsisäisesti. Nykyinen standardi on mitata seerumin ionisoitu magnesium. Tutkijat ovat kuitenkin esittäneet huolensa, ettei se kuvasta kehon koko magnesiumpitoisuutta, ja ihmisellä on todettu, että magnesiumista voi olla puutetta vaikka seerumin magnesiumpitoisuus on normaali (katsaus Humphrey ym. 2014). Myös Saris ym.

(2000) toteavat katsauksessaan seerumin ionisoituneen magnesiumin olevan kliinisesti merkittävä ja parempi mitta kuin kokonaismagnesium.

Lisäkilpirauhashormonin vaikutuksesta munuaisissa takaisinimeytyy enemmän magnesiumia, minkä vuoksi veren magnesium on kohonnut tyypillisessä poikimahalvauslemässä, toteaa Goff (2014) katsausartikkelissaan.

2.4.2 Piilevä puutos

Jahnen-Dechent ja Ketteler (2012) toteavat katsauksessaan, että kun vain 0,3 % ihmiselimistön magnesiumista on seerumissa, se on huono mitta solunsisäisestä tai koko elimistön magnesiumtasosta. Seerumin magnesiumpitoisuus on kuitenkin avuksi tutkittaessa nopeita muutoksia solunulkoisessa pitoisuudessa.

Schweigel ym. (2009) havaitsivat, että solunsisäinen magnesiumvaje saattaa esiintyä lehmällä, vaikka plasman magnesiumpitoisuus on normaali.

Mittausmetodien katsauksessa Witkowski ym. (2011) totesivat tilastollisesti merkitsevän vasteen seerumin/plasman pitoisuudessa suhteessa magnesium lisääntyneeseen saantiin, mutta ehtymistutkimuksissa, joissa arvioitiin magnesiumpuutetta, ei ollut havaittavia muutosta seerumin/plasman pitoisuudessa.

Ihmispuolen katsauksessa Elin (2010) toteaa seuraavaa. Seerumin magnesiumpitoisuuden ei ole näytetty korreloivan muiden kudosten kuin interstitiaalinesteen ja luun magnesiumpitoisuuksien kanssa. Korrelaatio luuston pitoisuuksiin havaittiin pienessä tutkimuksessa, jota ei olla toistettu. On myös ihmisiä joiden seerumipitoisuudet ovat viiterajoissa, ja silti heillä on magnesiuminpuutetta elimistössä. Elin (2010) ehdottaa katsauksessaan ihmisten viiterajojen tarkentamista, sillä alaviiterajan kohdalla 50 % ihmisillä on kliininen magnesiumpuute, ja alaviiterajan tuntumassa oli suurempi riski sairastua diabetekseen sekä suurempi riski epänormaaliin veren glukoosipitoisuuteen. Ihmisillä magnesiumia vapautuu hitaasti luustosta kompensoidakseen seerumin ja kehon magnesiumvajetta, selviää retentiotestillä (kuormitustestillä)(katsaus Elin 2010).

Herroeder ym. (2011) toteavat katsauksessaan, että joissakin tutkimuksissa parenteraalinen magnesium on lisännyt aivo-selkäydinnesteen magnesiumpitoisuutta, joskin toisessa tutkimuksessa ei ollut korrelaatiota plasman

pitoisuuteen. Lisäksi aivo-veriesteren läpäisevyys saattaa erota neurologisten sairauksien yhteydessä (katsaus Herroeder ym. 2011).

Magnesiumin lisääntynyt saanti korreloi lineaarisesti virtsassa eritettyyn magnesium kanssa lampailla tehdyissä tutkimuksissa. Sen sijaan seerumin magnesium korreloi käyräviivaisesti magnesiumin saantiin. Näin ollen seerumin magnesiumpitoisuus ei muutu lievemmissä magnesiumpuutostiloissa (katsaus Martens ja Schweigel 2000).

Seerumin magnesiumpitoisuus on vähiten herkkä magnesiumstatukselle, ellei ole kyse vakavasta puutteesta. Ionisoitu magnesiumpitoisuus on osoitettu tarkemmaksi, ja magnesiumkuormitustestiä pidetään parhaana, toteaa Volpe (2013) katsauksessaan.

2.4.3 Magnesiumkuormitustesti ja muita mittareita

Malon ym. (2004) totesivat punasolujensisäisen ionisoituneen magnesiumin olevan plasman ionisoitunutta magnesiumia herkempi mittari toiminnallisesta magnesiumstatuksesta. Magnesiumin rooli on pääasiassa solunsisäinen, joten punasolujen sisäisen ionisoidun magnesiumin pitoisuus suhteessa seerumin pitoisuuteen kertoo elimistön magnesiumstatuksesta. Edellämainitussa tutkimuksessa hypomagnesemia havaittiin sairaissa ihmisissä melkein kaksinkertainen määrä kun mitattiin punasolujensisäinen ionisoitunut magnesium, kuin mitä havaittiin seerumin ionisoidulla tai -kokonaismagnesiumilla mitattuna. Seerumin ionisoitu magnesium oli toiseksi paras mittari.

Humphrey ym. (2014) toteavat katsauksessaan, että magnesiumkuormitustestillä voidaan diagnosoida kehon magnesiumpuutetta. Solunsisäisen ja kudoksen magnesiumpitoisuuden mittaamiseen on myös kaksi uudempaa menetelmää, jotka saattavat sopia kliiniseenkin käyttöön: NMR-spektroskopia joka mittaa magnesiummolekyylien säteilevät taajuudet, ja fluorisoivat aineet jotka sitoutuessa magnesiumioneihin säteilevät eri taajuutta kuin itsestään, jolloin pitoisuutta voi arvioida (katsaus Humphrey ym. 2014).

Magnesiumkuormitustestissä magnesiumia annostellaan infuusiona. Virtsanäytteitä otetaan ennen infuusiota, infuusion aikana, ja infuusion jälkeen. Mittaustuloksista lasketaan paljonko elimistö on pidättänyt magnesiumia. Tämä

kuvaa magnesiumstatusta, kuten kudosten magnesiumvajetta, jota ei huomata seeruminäytteessä (Cohen 2000).

Scheweigel ym. (2009) toteavat, että voi myös ottaa yhtä hetkeä edustavan virtsanäytteen lehmästä tai lehmärymästä. Se voi tosin olla harhaanjohtava, koska magnesiumeritys on riippuvainen myös virtsan määrästä. Magnesiumin suhteellinen erityys on osoitettu paremmaksi mitaksi, joka kuvaa takaisinimeytymistä ja eritystä munuaisissa. Tällöin verrataan virtsassa eritetty magnesiumpitoisuus seerumin magnesiumpitoisuuteen. Määrittämällä kreatiniinin pitoisuus seerumissa ja virtsassa, otetaan huomioon eritetyn virtsan vaihteleva määrä, sillä kreatiniinia erittyy lähes saman verran jatkuvasti. Magnesiumin suhteellinen erityys ei kuitenkaan kerro solujen pitoisuudesta (Scheweigel ym. 2009).

Alle 1 mmol/L pitoisuutta virtsassa voidaan pitää viitteenä liian vähäisestä saannista, ja 0,87-4,4 mmol/L pitoisuus saattaa viitata liian vähäiseen saantiin (Martín-Tereso ja Martens 2014).

2.5 Magnesiumin sydänvaikutukset kalsiuminfuusiassa

Humphrey ym. (2014) toteavat katsauksessaan, että hypomagnesemia on yhdistetty vasospasmiin, hypertensioon ja sydämen johtohäiriöihin kuten ventrikulaariseen takykardiaan (kammiotakykardia), supraventrikulaariseen takykardiaan, eteistakykardiaan, sekä kammio- ja eteisvärinään. Magnesiumin roolia on vaikea vahvistaa, koska se esiintyy usein kalium- ja kalsiumvajeen yhteydessä (katsaus Humphrey ym. 2014). Magnesiumlisän on todettu lisäävän energiamäärää, joka tarvitaan rytmihäiriön indusoimiseksi, ja pidentävän refraktioaikaa; magnesiumsulfaatti-infusiolla on voitu normalisoida Torsades de Pointes -rytmihäiriötä (TdP); ja magnesiumlisä vähentää ventrikulaariaritmioiden ja eteisvärinän insidenssiä sydänleikkauksen jälkeen magnesiumpuutteesta kärsivillä (katsaus Humphrey ym. 2014). Magnesium vähentää suonten supistumisherkkyyttä. Magnesiumvaje voi myös aiheuttaa kouristelua, lihasspasmeja ja lihasheikkoutta (katsaus Humphrey ym. 2014).

2.5.1 Sydänlihaksen normaali toiminta

Priori ja Chen (2011) toteavat katsauksessaan, että supistuksen aikaan saava eksitaatio-kontraktio-kytkentä sydänlihaksessa tapahtuu kalsiumindusoidun kalsiumvapautumisen (CICR) seurauksena. Aktiopotentiaali aktivoi L-tyypin kalsiumkanavaa T-tubulin kalvossa, minkä seurauksena sydänlihassoluun virtaa pieni määrä kalsiumia. Solun sisällä kalsium sitoutuu ryanodiinireseptorin (RyR2) kalsiumsensoriin, jonka seurauksena RyR2-kanava avautuu ja suuri määrä kalsiumia virtaa sarkoplastisesta kalvostosta (kalsiumvarasto) sytosoliin. Kalsium sitoutuu troponiini C:hen, jonka seurauksena tapahtuu muutoksia ja lihas supistuu (katsaus Priori ja Chen 2011).

Sjaastad ym. (2003) toteavat, että kalsiumin vaikutuksesta troponiini paljastaa aktiivissa olevat sitoutumiskohdat, johon myosiini sitoutuu. Myosiini vapauttaa edellisen syklin jäljiltä olevan ADP:n ja Pi:n, jonka seurauksena myosiini taipuu. Tämä voima vetää ohuet filamentit kohti sarkomeerin keskustaa. Seuraavaksi uusi ATP sitoutuu myosiiniin, jolloin myosiini irtaantuu aktiinista. Lopuksi ATP:n hydrolysoiminen ADP:ksi ja Pi:ksi suorittaa myosiinin, sen korkeaenergisemmän muotoonsa (Sjaastad ym. 2003).

Lepovaiheessa kalsium siirretään takaisin sarkoplasmaattiseen kalvostoon kalsium-ATP-aasin kautta, ja natrium-kalsium-vaihtajan kautta ulos solusta. Alhaisen kalsiumpitoisuuden vuoksi kalsium irtaantuu myofilamentista, ja lihas rentoutuu (katsaus Priori ja Chen 2011).

2.5.2 Hengenvaaralliset kammiotakykardiat

Priori ja Chen (2011) toteavat katsauksessaan, että kalsiumia voi myös vapautua sarkoplastmaattisesta kalvostosta ilman aktiopotentiaalia. Tämä tapahtuu kun sarkoplasmaattisen kalvoston varastot ovat ylitäytyneet (SOICR), tai spontaanin solukalvon depolarisaation seurauksena. Mm. korkea solunulkoinen kalsiumpitoisuus, beta-adrenerginen stimulaatio, tai nopea tahdistus voivat johtaa kalvoston ylitäyttymiseen. Katekoliiniiniit aktivoivat beta-adrenergistä reseptoria, adenylaatisyklaasia, ja nostaa cAMP:in määrää. cAMP aktivoi proteiinkininaasi A:ta, jonka seurauksena mm. L-tyypin kalsiumkanava ja fosfolambaani

fosforyloituu, lisäen kalsiumin virtaamista soluun ja sarkoplasmaattisen kalvoston täyttymistä (katsaus Priori ja Chen 2011). Jos Na/K-ATP-aasin toiminta heikentyy, ja natriumia kertyy soluun, se heikentää natrium-kalsium-vaihtajan toimintaa, jolloin kalsiumia jää enemmän soluun. Lisääntynyt solunulkoinen kalsium johtaa myös lisääntyneeseen virtaukseen soluun (katsaus Priori ja Chen (2011)).

Chen ym. (2014) toteavat, että jos sarkoplasmaattisen kalvoston varastot ylitäytyvät kalsiumista, vapautuu kalsiumia spontaanisti ryanodiiniresptorin (kalsiumkanava) kautta. Tämä voi johtaa kalsiumaaltoihin ja viivästyneisiin jälkidepolarisaatioihin, jotka ovat suuri syy kammiotakykardiaan ja äkkikuolemaan. Chen ym. (2014) paikansivat ryanodiinireseptoria hallitsevan portin, joka tunnistaa sarkoplasmaattisen kalvoston varastojen kalsiumpitoisuutta, ja siten hallitsee kalsiumaaltojen käynnistymisen ja kalsiumin käynnistämät kammiotakykardiat. On myös mahdollista, että IPR3:n herkkyys varastojen pitoisuuksiin johtuu vastaavanlaisesta portista (Chen ym. 2014).

Katekoliaminerginen polymorfinen kammiotakykardia (CPVT) on perinnöllinen sairaus, jossa stressi ja tunteet aikaansaavat hengenvaarallisia rytmihäiriöitä. Ryanodiinireseptorin geeni on yhdistetty sairauteen, toteavat Priori ja Chen (2011) katsauksessaan. Tämä on tärkeä muistaa kun pohtii poikimahalvauslehmän stressiä, ja äkkikuolemien syytä.

2.5.3 Magnesiumin vaikutusmekanismeja

Magnesium stabiloi solukalvoja, aktivoi Na-K-ATP-aasia tai Ca-ATP-aasia, ja säätelee solunsisäisen ja -ulkoisia pitoisuuksia. Solunulkoiset magnesiumsuolat vähentävät kalsiumin sisäänvirtausta L-tyypin kalsiumkanavan kautta sileässä lihaksessa ja suonten epiteelissä. Solunsisäinen magnesium vaikuttaa sydämeen säätelemällä soluun sisäänvirtausta suosivia kaliumkanavia, vähentäen kaliumin ulosvirtausta (katsaus Pasternak ym. 2010).

Magnesium indusoi vasodilataatiota, sekä parantaa sydänlihassolujen metaboliaa ja vähentää reperfuusioauriota infarktien yhteydessä. Kalsium-ylikuormitus on suurin syy sydänlihassolukuolemaan (katsaus Herroeder ym. 2011). Magnesium vastavaikuttaa liiallisen kalsiumin indusoimaa solukuolemaa, toteavat Jahnen-Dechent ja Ketteler (2012) katsauksessaan.

2.5.3.1 Na-K-ATP-aasi ja kalvopotentiali

Magnesium on koentsyymi Na/K-ATP-aasille ja kalsium-ATP-aasille, jotka säätelevät sydänlihaskalvon vakautta. Magnesium vähentää rytmihäiriöriskiä pidentämällä absoluuttista refraktio-aikaa ja vähentämällä suhteellista refraktioaikaa. Kalsiumantagonistina magnesium hidastaa sinussolmukkeen sähköaktiiviteettia, hidastaa johtumista, ja pidentää eteis-kammiosolmukkeen refraktioaikaa. Magnesiumilla on todettu edistävän eteistakykardian ja -värinän normalisoitumista lääkkeitse. Vaikutuksesta sydänleikkauksen jälkeisten rytmihäiriöihin on ristiriitaisia havaintoja, toteavat Herroeder ym. (2011) katsauksessaan.

Alhosaini ja Leehey (2015) toteavat katsauksessaan, että magnesiumvaje heikentää Na-K-ATP-aasia, jolloin solunsisäinen kalium vähenee ja membraanipotentiaali depolarisoituu suhteellisesti. Tämä altistaa rytmihäiriöille. Ventrikulaarista takykardia ja eteisvärinä on voitu normalisoida magnesiumilla hypomagnesemiasta kärsiville.

Na-K-ATP-aasi siirtää natriumia ulos solusta ja kaliumia soluun. On osoitettu että vaikka kaliumpitoisuus seerumissa nousee sitä annosteltaessa (puutokseen), lihaksen kaliumpitoisuus ei nouse ellei magnesiumiakin annostellaan (puutokseen)(katsaus Purvis ja Movahed 1992).

TdP-rytmihäiriöt hyötyvät selvästi magnesiumista. TdP:ssä kaliumkanavahäiriö johtaa viivästyneeseen repolarisaatioon ja kalsiumkanavien inaktivaatioon. Myöhäinen kalsiumvirtaus ja pitkittynyt repolarisaatio aiheuttaa rytmihäiriön. Magnesium lieventää estämällä kalsiumvirtausta (katsaus Herroeder ym. 2011)

2.5.3.2 Adrenerginen stimulus ja solunsisäinen magnesiumipitoisuus

Pitkät kuljetukset tai muu stressi voivat aktivoida sympaattista hermostoa ja lisätä adrenaliinin ja noradrenaliinin vapautumista. Näiden katekoliamiinien seurauksena plasman magnesiumipitoisuus laskee. Syyksi on ehdotettu siirtymistä solunsisäiseen tai -ulkoiseen tilaan (katsaus Martens ja Schweigel 2000).

Magnesiumilla oli antiarrytmisen ja antagonistisen alfa-adrenergisen vaikutus paviaaneissa, jotka saivat adrenaliinia infuusiona. Paviaanien sydämen

minuuttitilavuus ja iskutilavuus suureni, ja magnesium vaikutti laajentavan valtimoita, eikä heikentänyt sydänlihaksen toimintaa (katsaus Herroeder ym. 2011). Kokeellinen aineisto viittaa siihen, että toisen ryhmän potilaat tuottaisivat enemmän katekoliamiineja, joka vähentäisi solunsisäisen ja plasman magnesiumvarastoja. Liuos, jossa oli matala magnesiumtaso (vs. korkea) lisäsi sepelvaltimon supistumisherkkyttä noradrenaliinille ja asetyylikoliinille in vitro (katsaus Purvis ja Movahed 1992).

Connolly ja Worthley (1999) toteavat katsauksessaan, että lisääntynyt katekoliamiinipitoisuus ja alkaloosi vähentävät solunulkoisen tilan magnesiumpitoisuutta sen siirtyessä soluihin. Asidoosi nostaa solunulkoisen tilan pitoisuutta. Magnesium inhiboi kalsiumin vapautumista sarkoplasmaattisesta kalvostosta ja lisää kalsiumin siirtämistä kalvostoon stimuloimalla kalsium-ATPaasia ja kilpailemalla sitoutumiskohdista troponiini C:llä ja myosiinillä (katsaus Connolly ja Worthley 1999).

Fox ym. (2001) toteavat katsauksessaan, että rotta- ja ihmistutkimuksissa on vahvistettu solunsisäisen kalsiumin pitoisuuden nousua, kun magnesiumin pitoisuus on alentunut. Tämän seurauksena verisuonten tonus on suurempi. Herroeder ym. (2011) toteavat katsauksessaan, että magnesium vähentää eklampsiaprevalenssia (raskauskouristus) ja lisää kohdun perfuusiota. Kohdun supistuminen vähenee koska magnesium vähentää solunsisäisen kalsiumin määrää, inhiboiden myosiinin kevyen ketjun kinaasia.

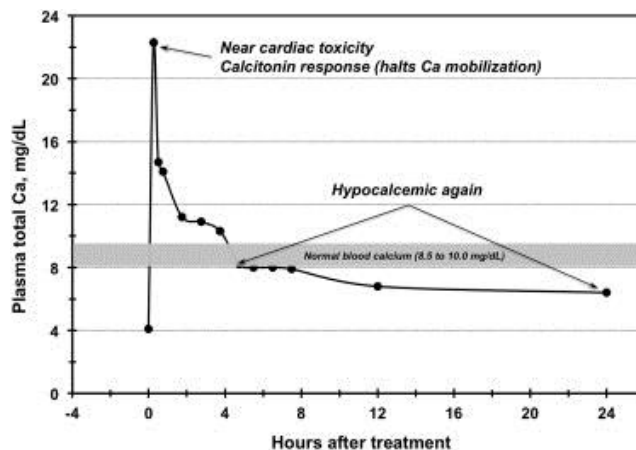
2.5.3.3 Kalsium-ATP-aasi ja sarkoplasmaattinen kalvosto

Magnesium on koentsyymi Na/K-ATP-aasille ja kalsium-ATP-aasille, jotka säätelevät sydänlihaskalvon vakautta (katsaus Herroeder ym. 2011).

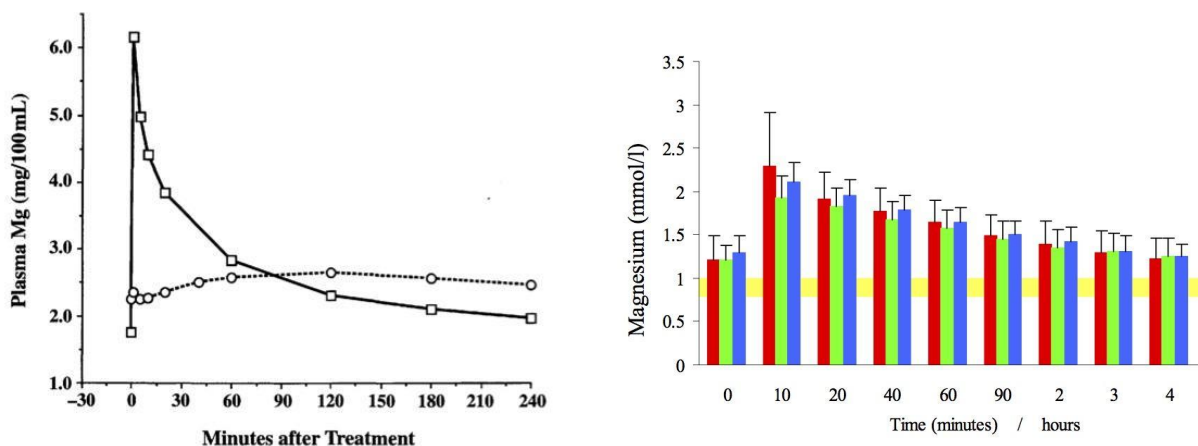
Lihaksen supistuksen jälkeen magnesium stimuloi kalsium-ATP-aasin kautta kalsiumin takaisinottoa sarkoplasmaattisen kalvon läpi (jotta lihas voi rentoutua)(katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012).

Lisäkilpirauhashormoni aktivoi fosfolipaasi C:tä joissakin kudoksissa, jonka seurauksena tuotetaan diasyyliglyserolia ja inositoli 1,4,5-trifosfaattia. Fosfolipaasi C tarvitsee magnesiumia toimiakseen hyvin, toteaa Goff (2006) katsauksessaan. Bers (2008) toteaa katsauksessaan, että Inositoli-1,4,5-trifosfaattireseptoria (kalsiumkanava) on vähäisemmässä määrin kammion sydänlihassoluissa, ja

sijaitsevat pääosin tumakotelossa. Eteisessä niitä on enemmän ja sijaitsee myös sarkoplasmaattisessa kalvostossa.



Kuva 2. Suonensisäisen kalsiuminfuusion vaikutus seerumin pitoisuuteen. 10,8 g kalsiumia, Jersey (400-500 kg) lehmälle, jolla poikimahalvaus (Oetzel 2013).



Kuva 3. Kalsiuminfuusion haitoilta suojaavan suonensisäisen magnesiuminfuusion vaikutus plasman pitoisuuteen (vertaa kuvaan 2). Vasemmalla: 2,5 g magnesiumia terveelle Jersey (400-500 kg) -lehmälle. (Katkoviiva on 2,5 g ihonalaisesti)(katsaus Goff 1999). Oikealla (punainen ryhmä, mustavalkoisissa tumma): 15,56 g kalsiumglukonaattia/-boroglukonaattia ja 9,85 g magnesiumhypofosfaattia (josta magnesium 2,75 g) poikimahalvauslehmillä (n=30, Simmental, Braunvieh, Holstein)(Braun ym. 2009). **Huom. Eri yksiköt.** Normaali: 0,8-1,2 mmol/L = 1,95-2,90 mg/dL (katsaus Goff 2014, Martín-Tereso ja Martens 2014).



Kuva 4. Magnesiumin sydäntä suojaavat vaikutukset.

2.6 Iatrogeenisen hypermagnesemian mahdolliset vaikutukset

Hypermagnesemiaa tavataan harvoin, ja silloin se viittaa joko heikentyneeseen munuaistoimintaan tai iatrogeenisiin syihin, kuten yli-innokkaaseen magnesiumin annosteluun suun kautta syömättömälle lehmälle (Divers ja Peek 2008). Eläinlääkärin annostelema suonensisäinen magnesium on myös mahdollinen iatrogeeninen syy.

2.6.1 Liiallinen ruokinta

Härille syötettiin 130 päivän tutkimuksessa 0,3; 1,4; 2,4; ja 3,7 % magnesiumia magnesiumoksidilisänä. Kaksi jälkimmäistä ryhmää sai voimakasta ripulia ja uneliaan ilmeen. 1,4 % ryhmä sai vaihtelevaa ripulia. Seerumin magnesium oli 0,3 % ryhmässä normaali 1,8-3,2 mg/dl (0,74-1,32 mmol/L), ja korkeimmillaan noin 100 päivän kuluttua ryhmissä 1,4 %: 1,58 mmol/L; 2,4%: 2,64 mmol/L; 3,7%: 3,72 mmol/L. Pitoisuudet kylkiluussa nousi 19,6-77,6 % suhteessa 0,3 % ryhmään.

Maksan, munuaisten ja lihasten magnesiumipitoisuus oli 3,7 % ryhmässä 20,4 %, 40,6 % ja 6,7 % korkeampia kuin 0,3 % ryhmässä (Chester-Jones ym. 1990).

2.6.2 Normaali ja liiallinen suonensisäinen annostelu

Antamalla 2,5 mg/kg (1,75 g / 700 kg) magnesiumifuusion yhdeksälle normomagnesemiselle lypsävälle lehmälle kahden tunnin aikana, plasman magnesiumipitoisuus nousi vain 2,3 %. Kuudella lehmällä pitoisuus nousi 5,6 %, mutta kolmella lehmällä pitoisuus laski 4 %. Stressi saattaa laskea pitoisuutta. Sama annos on aikaisemmin havaittu nostavan hypomagnesemisten lehmien plasmapitoisuus 40-60 % (Schweigel ym. 2009).

600 ml sisältäen 18,78 g kalsiumglukonaattia/-boroglukonaattia ja 11,82 g magnesiumhypofosfaattia (josta magnesium 3,3 g), nosti nopeana infuusiona terveillä lehmillä (n=3) seerumin kokonaismagnesium noin 2,25-2,50 mmol/L:aan (yläviiteraja < 1,0-1,2). 40 minuutin kuluttua pitoisuus oli noin 1,5 mmol/L (Braun ja Jehle 2007). Toisessa tutkimuksessa, 500 ml sisältäen 15,56 g kalsiumglukonaattia/-boroglukonaattia ja 9,85 g magnesiumhypofosfaattia (josta magnesium 2,75 g), nosti poikimahalvauslehmillä (n=30, Simmental, Braunvieh, Holstein) seerumin magnesiumipitoisuuden noin 2,00-2,25 mmol/L:aan. 90 minuutin kuluttua pitoisuus oli noin 1,5 mmol/L (Braun ym. 2009).

Goff (2004) toteaa, että jos olettaa, että plasman normaali magnesiumipitoisuus on 2 mg/dL (0,8 mmol/L (nykykäsityksen alaraja)), ja lehmä saa laidunkouristusoireita kun pitoisuus on 0,5-1,0 mg/dL, 50-75 % solunulkoisen nesteen magnesiumista pitää annostaa, jotta plasman taso palautuisi normaaliin. Tämä tarkoittaa 1,50-2,25 g magnesiumia. (Solunulkoinen magnesium arvioidaan olevan 3 g). Jotta hieman puskuroisi jatkuvaa menetystä, 2-3 g suonensisäinen annostus 10 minuutin aikana on turvallinen ja tehokas tapa hoitaa laidunkouristusta. Uusiutumista estetään annostelemalla lisäksi nahan alle.

Ihmisen preeklampsiaan ja eklampsiaan (raskauskouristus) annostellaan latausannoksena 4-6 g magnesiumsulfaattia suonensisäisesti 15-20 minuutin aikana (vakavissa 5 minuutissa). TdP-rytmihäiriöön 1-2 g 5-60 minuutissa, vakavaan astmakohtaukseen 2 g 30-60 minuutissa, vakavaan puutokseen alkuannostus 1-2 g/tunti 3-6 tunnin ajan (katsaus Herroeder ym. 2011).

Taulukko 2. Magnesiummäärä magnesiumsulfaatissa.

1 g Magnesiumsulfaattia	= 4 mmol Mg ⁺⁺	= 97,3 mg Mg ⁺⁺
5 g Magnesiumsulfaattia	= 20 mmol Mg ⁺⁺	= 486,5 mg Mg ⁺⁺
10 g Magnesiumsulfaattia	on näin ollen	noin. 1 g Mg ⁺⁺

Katsauksessa Ayuk ja Gittoes (2014) toteavat ihmisen hypomagnesemian hoidossa suosituksen olevan 8-12 g magnesiumsulfaattia ensimmäisen vuorokauden aikana, jonka jälkeen 4-6 g/pvä, 3-4 päivän ajan elimistön varastojen täydentämiseksi. 1-2 g/tunti, 3-6 tunnin ajan, jonka jälkeen 0,5-1 g/tunti, voidaan käyttää vakavissa muttei henkeä uhkaavissa hypomagnesemioissa. Torsades de Pointes -rytmihäiriötä on hoidettu 2 g boluksella 1-2 minuutin aikana, jonka jälkeen tarvittaessa toinen bolus, ja jatkona 3-20 mg/min.

Zheng ym. (2001) annostelivat lampaille vena cavasta 30 mmol (730mg) magnesiumia magnesiumsulfaattina 2 minuutin aikana. Arteriaverenpaine laski (23 %) ja virtausvastus väheni (41 %). Minuuttitilavuus nousi (38 %) ja syke nousi (38 %) kompensoimaan verenpaineen laskua. Supistuvuus ei merkittävästi muuttunut. Sydänlihaksen verivirtaus nousi (77 %) vasodilataation johdosta. Seerumin kokonaismagnesiumpitoisuudet olivat sydämessä korkeimmillaan n. 6,5-7,0 mmol/L (6-kertainen), ja oli 25 minuutin kuluttua vielä 3,0 mmol/L (3-kertainen), vaikka sydänvaikutukset oli normalisoituneet. Magnesium tasaantui hyvin nopeasti seerumin ja sydänlihaksen solunulkoisen tilan välillä. Tasaantuminen oli nopeinta ensimmäisen 10 minuutin aikana. (Lampaan viitearvot ovat 0,9-1,25 mmol/L (Jackson ym. 2002), UC Davis 2010)).

Vissers ja Purssell (1996) kuvaavat kaksi tapausta, joissa vahingossa annettiin magnesiumyliannostus kahdelle eläinpotilaalle; kissan seerumin ionisoitu magnesium oli 3,47 mmol/L (viite 0,43-0,58), ja koiran 4,64 mmol/L (0,42-0,55), eli noin seitsemän- ja yhdeksänkertainen pitoisuus. Hypotensio ja bradykardia olivat vallitsevat kardiovaskulaarivaikutukset. Yleistä lihasheikkoutta, velttohalvausta ja puuttuvat patellaheijasteet olivat neurologisia vaikutuksia. Molemmat olivat vaisuja ja oksensivat pian yliannostuksen aloittamisen jälkeen. Vireystila oli voimakkaasti heikentynyt 8-10 tunnin kuluttua. Magnesiumannostus keskeytettiin, ja molemmat hoidettiin NaCl-diureesillä ja kalsiumglukonaatilla. Kardiovaskulaaristatus oli

huomattavasti parantunut 1-2 tunnin kuluessa. Seerumin magnesiumpitoisuus oli vuorokauden kuluttua normaali.

Nakayama ym. (2009) antoivat nukutetuille koirille kertyvä annos magnesiumsulfaattia, nostaen plasman kokonaismagnesiumpitoisuudet 4,25-6,1 mmol/L:iin, eli 4-10 kertaiseksi (Viitearvo 0,62-1,07 (UC Davis 2010)). Tähän pitoisuuteen asti magnesium nosti sykettä, lisäsi lusitropiaa (rentoutumista), lisäsi inotropiaa (supistuvuutta) ja lisäsi minuuttitilavuutta. Suurempi kertymä johti inotropian heikkenemiseen, lusitropian lisääntymiseen, hypotensioon, ja korkeassa pitoisuudessa rytmihäiriöihin (Nakayama ym. 2009).

2.6.3 Kliiniset oireet ja vaikutusmekanismet

Humphrey ym. (2014) toteavat katsauksessaan, että hypotensio on yksi liiallisen magnesiumpitoisuuden seurauksista. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että magnesium estää kalsiumin virtausta kalsiumkanavista, jonka seurauksena sileän lihaksen supistuminen estyy. Koirissa valtimopaine ja virtausvastus väheni merkittävästi. Bradykardia, pidentynyt P-R väli ja sydämen pysähtyminen ovat mahdollisia. Hypomagnesemian infuusiohoidossa hypermagnesemia voi aiheuttaa oksentelua, ripulia, hypotensiota, heikkoutta ja hengityslamaa (katsaus Humphrey ym. 2014). Myös Herroeder ym. (2011) toteavat, että magnesium aiheuttaa systeemistä vasodilataatiota. Se lisää kahden voimakkaan endogeenisen vasodilataattorin määrää; endoteeliperäinen rentouttava tekijä (Typpioksiidi) ja kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi (CGRP), sekä vähentää yhden vasokonstriktorin, endoteliini 1, pitoisuutta.

Liiallinen magnesium kilpailee kalsiumin kanssa ja estää presynaptisen asetyylikoliinin vapautumista ja kalsiumin pääsyä presynaptisiin hermokanaviin, estäen neuromuskulaarisen kulkeutumisen, kuvailevat Chang ym. (2014) katsauksessaan. Magnesium toimii kalsimkanavasalpaajana presynaptisissa hermopäätteissä ja vähentää asetyylikoliinin vapauttamista motorisessa päätelevyssä, mikä heikentää lihassyiden toimintaa ja vähentää päätelevypotentiaalia, kuvailee Do (2013) katsauksessaan. Lee ym. (1996) tutkivat magnesiumin aiheuttaman neuromuskulaarisen kulkeutumisen estoa peroneushermossa sioilla, joita oli nukutettu pentobarbitaalilla. Lihassähkökäyrä

heijasti magnesiumin presynaptisen toimintamekanismin, jossa se estää välittäjäaineen kulkua.

Espay (2014) toteaa katsauksessaan, että ihmisellä vakava hypermagnesemia ($> 2,5$ mmol/L (yli 2-3-kertainen)) voi aiheuttaa hypokalsemiaa estämällä lisäkilpirauhashormonin eritystä. Seerumin magnesiumin kolminkertaistaminen vähensi lisäkilpirauhashormonin eritystä ja laski veren kalsiumpitoisuutta alle viiterajan (Cholst ym. 1984).

Alhosaini ja Leehey (2015) toteavat katsauksessaan, että 50 ms ero QT - ajassa on yhdistetty 1,5 kertaiseen mortaliteettiin dialyysipotilailla. QT-dispersio (ajan vaihtelu) oli merkittävästi suurempi korkeamman suun kautta nautitun magnesiumin yhteydessä suhteessa matalampaan. Edellämainitut ovat harvoin tavattuja, ellei ihmisen plasmapitoisuudet ovat yli 4-5 mg/dL (1,64-2,05 mmol/L, normaali 0,75-1,00), eli yli kaksinkertaiset (katsaus Alhosaini ja Leehey 2015).

2.6.4 Raja-arvoja oireisiin

Jahnen-Dechent ja Ketteler (2012) toteavat katsauksessaan, että kohtalaisesti kohonneeseen seerumin magnesiumipitoisuuteen (2,5-4,0 mmol/L = 2-5-kertainen) voi liittyä hypotensiota, väsymystä, ihon punastumista, oksetelua, vähentynyt kohdun tonus, ja jänneheijasteiden heikentymistä. Edellistä korkeammissa pitoisuuksissa (3,7-4,9 mmol/L = 5-6-kertainen) heijasteet häviävät ja on tapauskertomus jossa esiintyi neuromuskulaarisen kulkeutumisen estoa. Korkeissa pitoisuuksissa (5,0-6,95 mmol/L = 6-9-kertainen) on kahdella koehenkilöllä todettu raajojen halvausta, verenpaineen laskua, sinusarrytmiaa, ja muutoksia kammion toiminnassa. Erittäin korkeissa pitoisuuksissa (yli 8,9 mmol/L = yli 9-12-kertainen) on tapauksittain tavattu koomantapaista tilaa, voimakasta hypotensiota, sydämen ja hengityksen palautuva lamaantuminen, kardiovaskulaarista kollapsia, palautuvaa bradykardiaa (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012).

Neuromuskulaarinen kulkeutumisen esto on tärkeä hypermagnesemian ilmentymä ihmisellä. 2,5 mmol/L (2-3-kertainen) heikentää jänneheijasteita. 3,5 mmol/L (n. 4-kertainen) asti ei tyypillisesti esiinny haittavaikutuksia. Heijasteet häviävät ja usein esiintyy heikkoutta 4,5-5,0 mmol/L (5-6-kertainen) pitoisuuksissa. Vakavaa heikkoutta ja mahdollisesti hengityslamaa esiintyy usein

yli 5 mmol/L (yli 5-7-kertainen) pitoisuuksissa. Yli 7 mmol/L (yli 7-9-kertainen) pitoisuuksissa saattaa olla voimakkaita rytmihäiriöitä ja asystolea, toteaa Krendel (1990) katsauksessaan.

Goff (1999) toteaa katsauksessaan, että plasman magnesiumpitoisuudet tasolla 4-7 mg/dL (1,6-2,9 mmol/L = 1,5-3,5-kertainen) johtaa lihasheikkouteen ja alentuneisiin jänneheijasteisiin. Yli 11 mg/dL (4,5 mmol/L) pitoisuuden seurauksena lihasheijasteet häviävät, ja 14-18 mg/dL (5,8-7,4 mmol/L) tasolla on riski, että hengitys lamaantuu. Hypokalsemia vaikeuttaa oireita, ja kalsiumin lisääminen magnesiumliuoksiin vähentää vaikutusten vakavuutta (katsaus Goff 1999).

2.6.5 Anesteettisia ja analgeettisia vaikutuksia

Herroeder ym. (2011) toteaa katsauksessaan, että magnesium vahvisti inhalaatioanestesian vaikutusta NMDA-reseptoreissa Xenopus-sammakon munasoluilla. Lisäksi magnesiumsulfaatti vähensi propofolin tarvetta, vähensi etomidatin indusoimaa mykloniaa, ja pidentti sisatrakuurin ja rokuroniumbromidin (lihasrelaksantteja) vaikutusta. Katsauksessa todetaan myös, että magnesiumsulfaatti pontentoi opioidin kipua lieventävää vaikutusta ja lievensi kipuarkuutta, todennäköisesti NMDA-reseptorivaikutusten vuoksi. Eklampsiaan magnesiumsulfaatti oli tehokkaampi kuin diatsepami ja fenytoiini. Magnesium aiheuttaa bronkodilataatiota vakavissa astmakohtauksissa, todennäköisesti mm. vähentämällä kalsiumvälitteistä lihaskontraktiota ja estämällä neuromuskulaarista kulkeutumista (katsaus Herroeder ym. 2011).

On viitettä, että magnesiumsulfaattilisä nopeuttaa ja pidentää lidokaiinipaikallispuudutusta. Magnesiumsulfaatti on kilpaileva NMDA-reseptori antagonistti ja estää katekoliamiinien vapautumista lisämunuaisesta ja hermopäätteistä (Haghighi ym. 2015).

Albrecht ym. (2013) totesivat katsauksessaan, että perioperatiivinen suonensisäinen magnesium vähensi opioidikulutusta, ja pienessä määrin arvioitua kipua. Erityishuomiona kolmessa tutkimuksessa käytettiin jopa 16,3 g, 18,2 g, ja 23,5 g magnesiumia 24 tunnin aikana, eikä haittavaikutuksia ilmoitettu. Felsenfeld ja Levinen (2015) katsauksesta selviää, että ihmiselimistön kokonaismagnesiummäärä on luut mukaanlukien 24 g.

2.6.6 Eritys munuaisissa ja maidossa

Liiallisen magnesiumruokinnan yhteydessä erityis munuaisista voi naudalla lisääntyä jopa 12 mmol/L:iin (291 mg/dL). Toisaalta vähemmän kuin 2,5 g/pvä erityis viittaa negatiiviseen magnesiumtasapainoon (puutetilaan)(katsaus Martens ja Schweigel 2000).

Noin 80 % plasman magnesiumista suodatetaan glomeruluksessa (katsaus Herroeder ym. 2011). Jos munuaisten takaisinimeytymiskynnys ylittyy, magnesiumia erittyy nopeasti virtsaan (katsaus Goff 1999). Munuaiset suodattavat fysiologisissa olosuhteissa ihmisellä noin 2400 mg/pvä magnesiumia plasmasta primaarivirtsaan, josta noin 95 % takaisinimeytyy, ja ainoastaan 3-5 % (n. 100 mg) erittyy virtsassa. Munuaiset voivat vähentää tai lisätä eritystä tarpeen mukaan jopa 0,5 %:sta 70 %:iin (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012).

Musso (2009) toteaa katsauksessaan, että magnesiuminfuusio indusoi ihmisellä vähentynyttä takaisinottoa Henlen lingossa, jolloin suuri osa magnesiumista erittyy virtsaan. Koska magnesium tasaantuu hitaasti solunsisäisen ja -ulkoisen välillä, arviolta 50 % suoneen annostellusta magnesiumista erittyy virtsaan. Humphrey ym. (2014) toteavat katsauksessaan, että jos munuaistoiminta on normaali, hypermagnesemia korjaantuu yleensä nopeasti. Akuutti magnesiummyrkytys iatrogeenisen yliannostuksen seurauksena voidaan hoitaa kalsiumglukonaatti-infusiolla, edistämällä virtsaneritystä ja estämällä takaisinimeytymistä.

Magnesiumia erittyy myös paljon maitoon. Martín-Tereso ja Martens (2014) laskevat, että lehmä tarvitsee magnesiumia 2,8 g/pvä ylläpitoon, ja ternimaitoon erittyy aliarviolta ($5 \text{ L} \times 0,733 \text{ mg/L} = 3,6 \text{ g/pvä}$); yhteensä 6,4 g/pvä.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Aineisto

Tutkimuksen aineisto koostui 46 näytteenottokerrasta, jolloin lehmä puhelinkeskustelun perusteella kärsi poikimahalvauksesta. Valtaosa tutkituista lehmistä olivat Pohjois-Pohjanmaan Nivalan, Sievin ja Ylivieskan kunnista.

Yhdeksän lehmistä tutkittiin Saaren tuotantoeläinsairaalan toimialueella Mäntsälän seudulla. Tutkimus suoritettiin Pohjois-Pohjanmaan osalta elo- ja syyskuussa, ja Mäntsälän seudulla syys- ja lokakuussa 2015.

Tutkimukseen sisällytettiin kaikki lypsylehmät, jotka saivat ensimmäisen tai toisen eläinlääkärin antaman poikimahalvaushoidon. Kolmannen hoidon jälkeen tavoitettiin kuitenkin puhelimitse, voinnin tiedustelemiseksi. Kahdella lehmällä oli hyperkalsemia - mahdollisesti näytteenottovirheen tai suun kautta melko normokalsemiselle annostelun vuoksi, joten tilastanalyysissä käsiteltiin 44 näytteenotokertaa, josta 37 oli ensimmäisen hoitokerran näytteenottoja, ja seitsemän toisen hoitokerran näytteenottoja. Lehmät olivat 2.-7. kerran poikivia.

Tutkimus tehtiin hoitavan eläinlääkärin klinisen työn yhteydessä kaikkina vuorokaudenaikoina.

3.2 Menetelmät

3.2.1 Magnesiumstatuksen mittarina seerumin magnesium

Poikimahalvauksen aineenvaihdunnallisen statuksen arvioimiseksi, valitsimme seerumin kalsiumin ja ionisoidun magnesiumin. Kuten kirjallisuuskatsauksen perusteella tiedämme, aineenvaihdunnan ilmiöt saattavat olla moniulotteisia, eikä edellämainitusti magnesiumin taso seerumissa kuvaa koko elimistön magnesiumstatusta, kun pehmytkudos ja etenkin poikimisen aikaan myös luu, puskuroi ja vapauttaa magnesiumia verenkiertoon. Ja kuten jo tiedämme, kalsiumin ja magnesium reagoivat monella tavalla samoihin hormonivaikutuksiin, ja sitoutuvat samoihin reseptoreihin - vaikkakin usein eri voimakkuudella - jolloin toisen liiallinen tai liian alhainen pitoisuus vaikuttaa toisen vapauttamiseen kudoksista ja takaisinimeytymiseen primaarivirtsasta.

Seerumin magnesiumin mittaaminen oli kuitenkin käytännössä ainoa mahdollinen laboratoriomittaus, joka voitiin klinisen työn puitteissa mitata, sillä jokaisen lehmän virtsanäytettä ei olisi voinut jäädä odottamaan tai katetroimaan.

Verinäyte otettiin 14 G neulasta avoimesti seerumiputkeen ennen kalsiuminfuusion aloittamista. Veri kuljetettiin auton jääkaapissa, ja jääkaapin puuttuessa auton sisällä, ja se sentrifugoitiin mahdollisimman pian näytteenotosta,

yleensä noin puolesta tunnista kahteen tuntiin kuluessa näytteenotosta. Seerumi pakastettiin erottelun jälkeen noin kahdenkymmeneen pakkasasteeseen.

Näytteet lähetettiin kylmälaukussa kylmävaraajien kanssa Movet Oy:n laboratorioon tutkittavaksi. Kuljetus saapui perille saman päivän aikana. Movet käytti kalsiumin määrittämiseen kolorometristä (arsenatso) menetelmää, ja magnesiumin määrittämiseen kolorometristä (ksylidyylininen) menetelmää. Tulokset ilmoitettiin lehmäkohtaisesti kalsiumin ja magnesiumin osalta.

3.2.2 Lehmän statusparametrit ja taustatietojen kysely

Poikimahalvaushoidon yhteydessä dokumentoitiin lehmän kliinistä statusta. Ennen hoitoa arvioitiin levottomuutta, lihasvapinaa, kouristelua, makuuasentoa, kuntoluokkaa, pintaviileyttä, rektaalilämpöä, sydänääniä, sykettä, ja pötsiääniä. Esitietoina kysimme poikimakertaa; poikima-ajankohtaa; onko annettu suun kautta kalsium- tai magnesiumvalmisteita; mitä mieltä ovat suun kautta annettavien valmisteiden tehosta; kauanko maannut; milloin on nähty syövän; milloin ulostanut ja minkälaista ulostetta.

Kalsiumin annon aikana ja jälkeen todettiin paljonko kalsiumia ja magnesiumia annosteltiin; täriseekö lihakset annostelun yhteydessä tai pian jälkeen; lämpeneekö pinta; voimistuuko sydänäänet; oliko rytmihäiriöitä; vahvistuuko pötsiäänet; virtsaako; ulostaako; ja röyhtäiseekö. Mahdolliset poikkeavat oireet kuten soluttaminen, tai erityisen voimakkaat oireet, kuten myös mahdollinen ylöspyrkiminen dokumentoitiin.

Useimmat kliinisessä kuvassa huomioidut parametrit, arvioitiin joko numeerisella asteikolla, ja siltä osin kuin se ei ollut mahdollista, kliiniset oireet luokiteltiin, yleensä "Ei", "Vähän" ja "Paljon", luokkiin. Luokat ilmenevät tarkemmin **liitteestä 1**. Pintalämpötila arvioitiin käsituntumalla ja mitattiin infrapunalämpömittarilla (Prego P8260) avulla, kuten ympäristön lämpötila. Kollegoilla, jotka avustivat 15 lehmän näytteenotossa ja statuksen arvioimisessa, joilla ei ollut infrapunalämpömittaria käytössä, arvioivat vain käsituntumalla.

Lisäksi kysyttiin lyhyesti ummessaolevien ruokinnasta ja kivennäisestä; mahdollisesta tunnutuksesta; onko säilörehu nuorena tai kortisempänä niitetty; sekä lietteen ja ostolannoitteen osuudet.

3.2.3 Tutkimusasetelma, kehys ja olosuhteiden mahdolliset vaikutukset tuloksiin

Pohjois-Pohjanmaa edustaa kirjoittajan mielestä hyvin nykypäivän maidontuotantokulttuuria. Paikalliset tavat ja käytännöt voivat kuitenkin vaikuttaa lehmien hoitoon, eikä välttämättä edusta koko suomen käytäntöjä. Lisäksi maaperä vaihtelee alueittain, jonka vaikutus tähän tutkimukseen liittyviin tekijöihin on vaikea arvioida. Ilmastolliset tekijät tarjoavat kahden tai kolmen vuosittaisen rehuerän. Mäntsälän seudun osuus aineistosta on melko pieni.

Tutkimuksen ajankohta voi vaikuttaa aineistoon. Rehukasvun olleen koleista ilmoista johtuen huonoa, jotkut lienee syöttänyt vielä edellisvuoden rehua, ja toiset syöttivät tämän vuoden ensimmäistä satoa. Loppukesän laitumet eivät pääosin liene yhtä altistavia magnesiumpuutteelle, mutta tuoreitakin lohkoja käytetään. On myös mahdollista, että jotkut - esimerkiksi hedelmällisyyteen liittyvät - tekijät osittain aiheuttaa tiettyntyyppisten lehmien yliedustusta tutkimuksen aikajaksolla.

Yleisesti ottaen voi todeta, että sattumasta tai pakottavista käytännön syistä johtuvat poikkeamat hoitokäytännöissä tai rehussa on voinut aiheuttaa osan aineiston sairastumisista.

Hemolyysiä ei ollut havaittavissa kuin vähän yhdessä näytteessä, joten voimakasta magnesiumin siirtymistä punasoluista seerumiin ei sen perusteella olisi. On kuitenkin otettava huomioon, että etenkin kauan maannut lehmä on voinut kärsiä lihasvaurioista, jotka on vapauttanut solunsisäistä magnesiumia verenkiertoon. Eniten vaikuttaa tietenkin kirjallisuuskatsauksessa käsitellyt seikat, etenkin alhaisesta kalsiumista johtuvan lisääntyneen lisäkilpirauhashormonin vaikutus magnesiumin takaisinimeytymiseen munuaisissa, ja myös kalsiumin kanssa vapautumisessa luustosta. Tätä tavanomaista nousua kuvaa esimerkiksi Kronqvistin ym. (2011) tutkimus (**kuva 1**).

On huomioitava, että kliinisen tilan arviointi on jossakin määrin subjektiivista. Tutkielman kirjoittaja otti valtaosan näytteistä ja teki valtaosan statusarvioista, mutta on todettava, että statushavaintojen asettaminen tiettyyn luokkaan oli välillä vaikeaa, jos statushavainto oli kahden luokan välillä. Näin ollen myös avustaneiden kollegoiden arviot saattavat hieman poiketa. Sydämen vastetta hoitoon tulkitsi hoitava eläinlääkäri. Myös karjanpitäjän subjektiivisuus saattaa vaikuttaa taustatietoihin.

3.2.4 Tilastolliset menetelmät

Tilastoanalyysiin käytettiin R -ohjelmistoa (R Core Team 2016). Veren kalsium-, magnesiumpitoisuuksien, kliinisten statusparametrien ja taustatietojen välille haettiin korrelaatioita regressioanalyysillä. Regressiossa käytettiin pienimmän neliösumman menetelmää, ja merkitsevyys laskettiin F-testillä.

Luokat "Ei", "Vähän" ja "Paljon" käsiteltiin myös muunnettuina numeerisiksi, jossa luokkia kuvasivat numeroarvot 0,1 ja 2.

4 TULOKSET

4.1 Keskiarvoinen lehmä

Keskiarvoinen lehmä ensimmäisellä hoitokerralla oli poikinut noin 18 tuntia sitten (vaihtelu: antepartum - 56 tuntia); 14 ei ollut saanut suun kautta valmisteita, 10 Bovicalc:ia, 5 CorrectKalsiumia; 10 muuta. Tuottaja oli sitä mieltä, että suun kautta annetut valmisteet toimivat, kunhan ennaltaehkäisevästi ja ajoissa antaa. Kalsiumpitoisuus oli keskiarvona 1,2 mmol/L (viite 2,1-2,8) ja magnesium oli keskiarvona 1,2 mmol/L (viite 0,7-1,2). Poikimakerta oli keskiarvona 4,1. Lehmällä ei ollut levottomuutta/kiihtyneisyyttä; ei tai vähän vapinaa lihaksissa; ei kouristelua; maannut noin 6 tuntia; makaa rinnallaan; nähty syövän eilen illalla tai tänään aamulla; ulostanut ajallisesti vaihtelevasti (eilen illalla - nyt); uloste kuiva (joillakin ripulimaisempi); kuntoluokka 3,17; pintaviileä (muutama melko normaali, yleensä hieman tai selvästi viileä); ympäristön lämpö 16 astetta; rektaalilämpö 38,5. Sydänäänet olivat vaimeat; syke 82; pötsiäänet vaimeat; ei tai vähäisiä pötsikontraktioita. Hoidettiin yleensä 9 g kalsiumilla ja 1 tai 2 g magnesiumilla; lehmä tarisi yleensä vähän hoidon aikana tai pian hoidon jälkeen; pinta lämpeni vähän, tai ei lämmennyt, tai aleni vähän hoidon seurauksena; sydänäänet voimistuivat vaihtelevasti (ei - paljon), yleensä voimistui. Rytmihäiriöitä oli yleensä vähän tai kohtalaisesti; pötsiäänet voimistui vähän; yleensä ei virtsannut (joskus) tai ulostanut (joskus). Yleensä röyhtäisyjä. Ruokinta oli toteutettu monella tapaa; yleensä oli tunnutettu 2-3 viikkoa (kolmasosa ei); säilörehu vaihteli nuoresta kortisempaan; yleensä umpi- tai tunnutuskivennäinen; kolmasosa nousi kolmen

tunnin kuluessa, kolmasosa jossakin ajassa, ja kolmannekselle annettiin ennemmin tai myöhemmin toinen hoito.

Toisella hoitokerralla seerumin kalsiumpitoisuuden keskiarvo oli 1,7 mmol/L (viite 2,1-2,8), mutta vaihtelua oli alhaisesta normaaliin. Magnesiumin keskiarvo oli 1,05 mmol/L (viite 0,7-1,2), jossa vaihtelua alaviiterajasta hieman yli yläviiterajaan (saanut CorrectMagnesiumia).

4.2 Lähes normaali kalsiumpitoisuus

Viidellä ensimmäisen hoitokerran lehmillä oli lähes normaali kalsiumpitoisuus ennen hoitoa (1,94-2,09, viite 2,1-2,9). Ensimmäinen ei ollut saanut suun kautta valmisteita; oli ainoa toisen poikimakerran hoidettava; makasi kyljellään; lämpö 39,1 astetta; pötsi hyvin hiljainen; voimakas utaretulehdus yhdessä neljänneksessä. Toinen oli saanut sekä Bovicalc:ia että Caldrench:ia 2,5 tuntia sitten; kuntoluokka oli 2+; lämpö 40 astetta; syke 106; voimakas utaretulehdus. Kolmas oli saanut Bovicalc:ia toissapäivänä kun poiki; lämpö 38,9; pötsi hyvin hiljainen; maannut seuraavana päivänä, lopetettu; Neljäs oli saanut CorrectKalsiumia 10 tuntia sitten kun poikinut; lämpö 38,8; sydänäänet normaalit. Viides seiso ja söi; kuntoluokka 2; sydänäänet normaalit; pötsiäänet normaalit.

Toisella hoitokerralla kolmella oli lähes normaali tai normaali kalsiumpitoisuus. Näistä kaksi oli edellämämainituista, joilla oli jo ensimmäisellä hoitokerralla lähes normaali kalsiumpitoisuus veressä; "Ensimmäinen", voimakasta utaretulehdustakin sairastava, ja "Neljäs". "Neljäs" oli käynyt välillä ylhäällä, ja makaessaan sillä oli takajalka melko jäykkä ja suorassa. Tällä lehmällä mitattiin tällä toisella hoitokerralla alhaisin magnesiumarvo, 0,725 (viite 0,7-1,2). Kolmas, jolla oli toisella hoitokerralla lähes normaali kalsiumpitoisuus oli hoidettu ensin antepartum, se oli saanut Bovicalc:ia 2 tuntia sitten kun poiki, ja sillä oli lämpö 39,6 astetta.

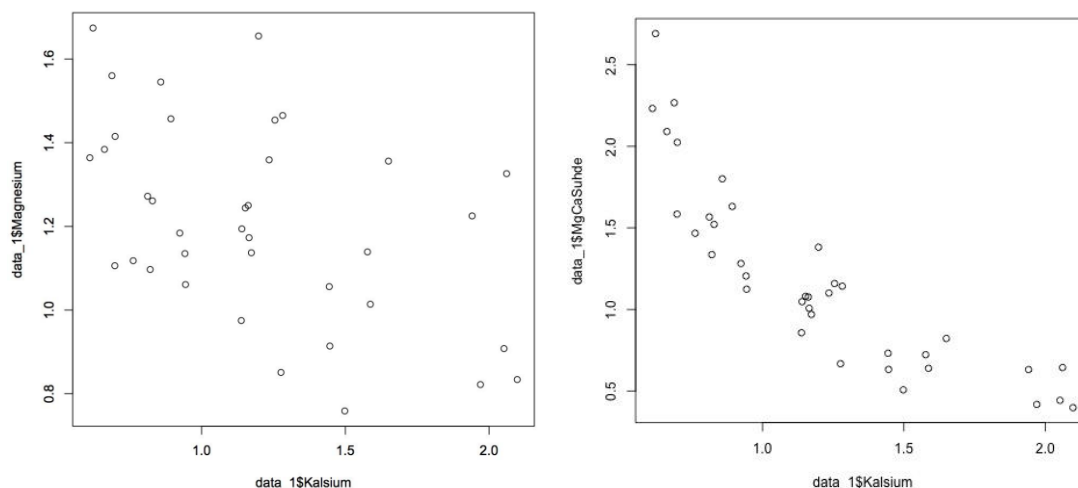
4.3 Havaitut korrelaatiot

Taulukko 3. Korrelaatiot ja p-arvo ensimmäisellä hoitokerralla. Seerumin kalsium ja magnesium.

Jos tunnutettu	Magnesium korkeampi	$p < 0,046$
Poikimakerta nousee	Kalsium laskee	$p < 0,008$
Kalsium laskee	Magnesium nousee	$p < 0,0023$
Kalsium laskee	Sydänäännet vaimenee	$p < 0,037$
Kalsium laskee	Rektaalilämpö laskee	$p < 0,0067$
Kalsium laskee	Pintalämpö laskee	$p < 0,009$
Kalsium laskee	Rekt-pintalämpöero suurempi	$p < 0,024$
Kalsium laskee	Levottomuus/ Kiihtyneisyys (012) lisääntyy	$p < 0,028$
Pötsiäännet vaimeammat (012)	Kontraktiot vähäisemmät (012)	$p < 0,0019$
Maannut kauemmin	Lihaksissa enemmän vapinaa (012)	$p < 0,015$
Maannut kauemmin	Magnesium laskee	$p < 0,017$
Kalsium alhaisempi	Tärisee enemmän hoidon seurauksena (012)	$p < 0,038$
Sydänäännet vaimeat (012)	Sydänäännet voimistuu hoidosta enemmän	$p < 0,049$
Hoidossa enemmän kalsiumia	Sydänäännet voimistuu Enemmän (012)	$p < 0,0048$
Hoidossa enemmän kalsiumia	Pötsiäännet voimistuu Enemmän (012)	$p < 0,045$
Kuntoluokka nousee	Nouseminen hoidon jälkeen (012) heikkenee	$p < 0,025$

4.4 Magnesiumin ja kalsiumin suhde seerumissa

Kun lehmän kalsiumpitoisuus seerumissa laskee, magnesiumipitoisuus nousee ($p < 0,0023$). Siinä, paljonko magnesiumipitoisuus nousee, on vaihtelua jopa 50 % (**kuva 5 vasen**). Mitä alemmaksi kalsiumpitoisuus laskee, sitä suuremmaksi magnesiumin ja kalsiumin suhde muuttuu (**kuva 5 oikea**).



Kuva 5. Ensimmäisen hoitokerran magnesium- ja kalsiumpitoisuudet (vas.), ja magnesiumin ja kalsiumin suhde seerumin eri kalsiumpitoisuuksissa (oik.).

5 POHDINTA

Hypokalsemia

On hyvin keskeistä tiedostaa että kliininen poikimahalvaus on vain ison jäävuoren huippu, kun puolet lehmistä kärsii subkliinisestä hypokalsemiasta poikimisen aikaan (Reinhardt ym. 2011), ja mahdollisesti enemmänkin (Chapinal ym. 2011, Martinez ym. 2012). Koska subkliininen hypokalsemia on liitetty ruuansulatuskanavaan (Chapinal ym. 2011) ja ketoosiin (Oetzel 2013); kohtuun ja hedelmällisyyteen (Martinez ym. 2012); immunivasteeseen (Kimura ym. 2006); sekä utaretulehdukseen (Curtis ym. 1983); se on käytännössä osallisena suureen osaan lehmän yleisissä sairaustiloissa.

Magnesium rehussa

Koska magnesium on suurin yksittäinen tekijä, joka altistaa hypokalsemialle (Lean ym. 2013), on tärkeää, että tuottajat osaavat ruokkia riittävästi magnesiumia, ja ymmärtävät, että korkea kaliumpitoisuus vaikuttaa kielteisesti magnesiumin imeytymiseen (Newton ym. 1972), varsinkin jos magnesiumin pitoisuus rehussa on pienempi (Schonewille ym. 2008). Maailmalla on herätty siihen, että magnesiumruokinnan suositukset ovat liian pieniä runsastuottoiselle lypsylehmälle (Martín-Tereso ja Martens 2014, katsaus Goff 2014), minkä vuoksi on hyvä varmistaa, että magnesiumruokinta on riittävä, jos esiintyy hypokalsemiaan liitettyä sairauksia.

Kun magnesiumsuositus Suomessa on ummessaolevalle 550 kg lehmälle sisäruokintakaudella 14 g/pvä, tai laidunkauden alussa 18 g/pvä (Luonnonvarakeskus 2016), ja jos laskee ummessaolevan kuiva-aineen syönniksi 1,7 % (Rautala, henkilökohtainen tiedonanto) elopainosta (9,35 kg), niin ruokintasuositus on 0,15-0,19 % kuiva-aineesta. Tämä on alle puolet nykyisen tutkimustyön perusteella annettua suositusta ummessaolevalle, 0,35-0,40 % kuiva-aineesta (katsaus Goff 2014). Mikäli ottaa huomioon, että kuiva-aineen syönti vähenee poikimisen aikaan 6-10 kilogrammaan (Martín-Tereso ja Martens 2014), ja Luonnonvarakeskuksen (2016) suosituksen mukainen 14 g/pvä sisäruokintakaudella ja 18 g/pvä laidunkauden alussa suhteuttaa 6 kg syöntiin lisäämällä magnesiumin määrää poikimisen aikaan, niin 0,23-0,30 % kuiva-aineesta on edelleen liian vähäinen. Vasta 30 kg tuottavan suositus on näin laskien (0,31-0,40) lähellä ummessaolevan nykyisen tutkimustyön perusteella annettua suositusta.

Magnesium elimistössä ja rooli kalsiumaineenvaihdunnassa

On hyvin keskeistä tiedostaa, että koska magnesium sijaitsee suurimmilta määrin solujensisäisesti, josta yli kolmasosa pehmytkudoksessa (katsaus Goff 2014, katsaus Martín-Tereso ja Martens 2014, katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012), elimistön mahdollinen magnesiumvaje jää yleensä havaitsematta.

Koska magnesiumin tasapainoa säädetään pääasiassa munuais erityyksen kautta (katsaus Martín-Tereso ja Martens 2014, katsaus Humphrey ym. 2014); on

viitettä siitä, että kalsium ja magnesium ovat takaisinimeytymisessä kilpailevia (katsaus Martín-Tereso ja Martens 2014); ja epiteelisolujen läpi tapahtuvaa aktiivista imeytymistä säädellään reseptorilla, joka reagoi sekä kalsiumiin että magnesiumiin, ja mm. lisäkilpirauhashormonia tunnistavan reseptorin kautta (katsaus Huphrey ym. 2014); on ymmärrettävää että niiden suhteelliset osuudet veressä vaikuttavat erityis- ja takaisinimeytymisosuuksiin. Myös Jahnen-Dechentin ja Kettelerin (2012) katsauksessa mainitut vesikuorten kokoerot vaikuttavat.

Kronqvistin ym. (2011) tutkimus on esimerkki kalsiumaineenvaihdunnan moniulotteisuudesta. Vähiten kalsiumia saaneet erittivät ummessaolon aikana enemmän kalsiumia virtsaan kuin enemmän saaneet erittivät. Kronqvist ym. päättelivät, että se saattaisi johtua parantuneesta imeytymisestä ruuansulutuskanavassa, vaikkei kalsiumin hyödynnettävyys/imeytyvyys eronnut ryhmien välillä.

Toinen selitys voisi olla, että kun kalsiumia imeytyi ruuansulutuskanavasta vähemmän, luusto oli aktiivisempi, ja siitä irrotettiin enemmän, jolloin kalsiumia oli enemmän verenkierrossa ja eritettäväksi. Lisäkilpirauhashormonin taso olikin kuvaajasta päätellen noin kaksinkertainen vähiten kalsiumia ravinnossa saaneilla.

Se, että korkeammalla lisäkilpirauhashormonipitoisuudella eritettiin enemmän kalsiumia virtsassa ummessaolon loppuajankana, ei tarkoita etteikö munuaisten takaisinimeytyminen olisi parantunut. Se tarkoittaa vain, että kun sekä mobilisoiminen luustosta oli runsaampaa että takaisinimeytyminen munuaisissa oli runsaampaa, munuaisten erittämä määrä oli suurempi. Takaisinimeytyminen voi olla tehostunut paljonkin, vaikka pieni eritetty määrä lisääntyikin.

Kun enemmän kalsiumia saaneiden magnesiumin laskennallinen hyödynnettävyys/imeytyvyys oli vähäisempi kuin vähemmän saaneiden, ja enemmän kalsiumia saaneet erittivät vähemmän magnesiumia virtsassa, Kronqvist ym. (2011) olettivat, että vaikka kalsium imeytyy pääosin ohutsuolessa, mutta korkeissa pitoisuuksissa myös pötsissä, niin kalsiumin imeytyminen pötsissä vaikutti vähentävästi magnesiumin imeytymiseen.

Kuvaajia katsoessa, asia näyttäytyi enemmän niin, että vähemmän kalsiumia saaneet, hyödynsi/imeytti enemmän magnesiumia kuin enemmän kalsiumia saaneet. Vähiten kalsiumia saaneilla oli myös korkeampi lisäkilpirauhashormonipitoisuus. Lisäkilpirauhashormoni lisää munuaisen

muodostamaa kalsitriolin pitoisuutta, mikä lisää kalsiumin imeytymistä ruuansulatuskanavassa. Koska kalsium ja magnesium irtoavat luustosta ja takaisinimeytyvät munuaista samojen hormonien vaikutuksista, ei ole mahdotonta, etteikö kalsitrioli voisi lisätä myös magnesiumin imeytymistä ruuansulatuskanavassa. Navarro-Gonzales ym. (2009) toteavatkin katsauksessaan, että kalsitriolin annostelu munuaisvikaisille ihmisille lisäsi magnesiumin imeytymistä suolesta, ja onnistunut munuaissiirto (muodostaa kalsitriolia) voi myös palauttaa heikentyneen magnesiumin imeytymisen suolistosta. Näin ollen kalsitrioli säätelisi myös magnesiumin imeytymistä. Kalsitriolin vaikutus voi liittyä Martín-Tereson ja Martensin (2014) kuvailemaan yhdessä imeytymiseen anionin kanssa, minkä molekyyliperusta on tuntematon, mutta saattaa myös vaikuttaa TRPM-kanavaan. Tätä ajatusta tukisi myös se, että epiteelisolujen läpi tapahtuva imeytyminen korostuu matalissa magnesiumpitoisuuksissa (Martín-Tereso ja Martens 2014), joka tässä oli kyseessä.

Se, että Kronqvist ym. (2011) mittasivat korkean lisäkilpirauhashormonipitoisuuden vähiten kalsiumia saaneille kaksi päivää poikimisen jälkeen, voi johtua lisäkilpirauhashormonin pulsoivasta luonteesta. Hypokalsemia ja korkeampi kalsitrioli, moninkertaistaa frekvenssin ja amplitudin (katsaus Chiavistelli ym. 2015), ja vähiten kalsiumia saanneilla oli kohonneen lisäkilpirauhashormonin vuoksi korkeampi kalsitriolipitoisuus, ja lisäksi aktiivisempi kalsiumaineenvaihdunta, jolloin reaktiot hypokalsemiaan olivat voimakkaammat.

Kronqvistin ym. (2011) tutkimuksesta on myös hyvä huomata, että magnesiumin erityys virtsaan väheni kaikilla lehmillä viimeisen kolmen viikon aikana ennen poikimista, kertoen lisääntyneestä tarpeesta, ja että eniten kalsiumia saanneilla plasman magnesiumpitoisuus laski poikimisajan nousun jälkeen selvästi alle viiterajan poikimista seuraavina päivinä. Kronqvistin mukaan tämä johtui todennäköisesti solujensisäisen magnesiumin ehtymisestä. On myös mahdollista, että magnesiumia mobilisoitui vähemmän, siinä yhteydessä kun kalsiumia mobilisoitui. Luumarkkeripitoisuus tukee tätä ajatusta.

On keskeistä muistaa, että magnesiumipuute heikentää kalsiumaineenvaihduntaa heikentämällä lisäkilpirauhashormonieritystä ja kohdekudosten (etenkin luusto ja munuaiset) herkkyyttä lisäkilpirauhashormonille (katsaus Goff 2014). Lisäkilpirauhashormonin sisäisten eritystä ohjaavien toimintojen

lisäksi, se lisää kalsiumia ja kalsitriolia tunnistavien reseptoreiden määrää (katsaus Felsenfeld ja Levine 2015), jonka vuoksi voi ajatella, ettei puute ainakaan lisää reseptoreiden määrää, joten hormonia erittyy enemmän. Koska sekä lehmillä (katsaus Goff 2014) että ihmisillä (katsaus Rude 1998) on todettu hypomagnesemian estävän lisäkilpirauhashormonin vapauttamista, ja ihmisellä vieläkin johtavan hypokalsemiaan, joka palautuu magnesiumia annostelemalla (katsaus Rude 1998), olisi mielenkiintoista mitata millaisen vaikutuksen saisi pelkästään magnesiumilla lehmillä, jotka ovat hypokalseemisia, muttei hengenvaarassa.

Kun magnesium tarvitaan siihen, että ATP ja GTP sopivat sitoutumiskohtiinsa (katsaus Goff 2014), ja se tekee vastaionina ATP:n sähköneutraaliksi, sekä vakauttaa ratkaisevasti entsyymejä, jotka osallistuvat ATP:tä tuottaviin reaktioihin (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012), on ymmärrettävää, ettei solutoiminnot joihin ATP osallistuu, toimi normaalisti magnesiumpuutteessa.

Se, että kalsiumia tunnistava reseptori (CaSR) tunnistaa myös magnesiumin (katsaus Alhosaini 2015) – vaikka magnesiumin vaikutus on 2-3 kertaa vähäisempi kuin kalsiumin ja tapahtuu pääosin silloin kun kalsiumin pitoisuudet ovat alhaiset (katsaus Felsenfeld ja Levine 2015) – voisi yksinkertaisesti johtua siitä, että magnesiumin hydraattimuodon vesikuori on niin paljon isompi ja heikommin riisuttavissa kuin kalsiumin vesikuori (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012). Magnesiumin suuremman ja heikommin riisuutavan vesikuoren vaikutuksia sähkökemiallisen gradientin perusteella tapahtuvaan onkin mielenkiintoista ajatella, sekä imeytymisessä ruuansulatuskanavassa; verenkierron ja solunulkoisen nesteen välillä; ja takaisinimeytymisessä alkuvirtsasta. Hypokalsemiassa voisi myös ajatella magnesiumin virtaavan soluista vereen sähkökemiallisen gradientin seurauksena. Vastaavasti kalsiumia virtaisi soluun, kun solunsisäinen magnesiumipitoisuus on alentunut.

Se, että magnesium sijaitsee valtaosaisesti solujen sisäisesti, josta vähintään kolmasosa sijaitsee pehmytkudoksessa (**taulukko 1**) on keskeistä pitää mielessä kun miettii magnesiumin aineenvaihduntaa, toimintaa, ja vaikutusta kalsiumaineenvaihduntaan. Magnesiumia on myös luussa, mutta kun vertaa sen 205-350 g:n määrä luussa kalsiumin 7800-8500 g:aan, ja magnesiumin 3-5 g määrä solunulkoisessa nesteessä kalsiumin 8-9 g, ymmärtää, että luun

resorptiossa vapautuvan magnesiummäärän vaikutus solunulkoisen nesteen pitoisuuteen (ml. seerumin pitoisuuteen) on pieni verrattuna kalsiumiin.

Toisaalta kun vertaa magnesiumin 79-195 g pehmytkudoksessa kalsiumin alle 1 g:aan pehmytkudoksessa, ymmärtää pehmytkudoksesta vapautuvan magnesiumin vaikutuksen solunulkoisen nesteen (ml. seerumin) pitoisuuteen. Pehmytkudoksessa se on 80 % sitoutuneena proteiineihin (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012), ja lähteestä riippuen 1-5 % (katsaus Rude 1998) tai 2-3 % (katsaus Herroeder ym. 2011) vapaassa ionisoituneessa muodossa. Kun tähän yhdistää sen että sytosolin magnesiumpitoisuus ylläpidetään (ihmisellä) 0,5-1,0 mmol/L tasolla, kuljettamalla magnesiumia solu- ja organellikalvojen läpi ja proteiinisitoutuneisuuden kautta (katsaus Humphrey ym. 2014), niin ymmärtää, että pehmytkudoksella on puskurointikykyä solunulkoisen nesteen - ml. seerumin - magnesiumin suhteen. Solunsisäisen nesteen tilavuus on 50 % lehmän painosta, ja solunulkoinen tilavuus on noin 30 % (katsaus Goff 2004). Huphrey ym. (2014) toteaaakin, että pehmytkudoksen magnesium voidaan vapauttaa ylläpitämään sytosolin ja solunulkoisen nesteen homeostaasia. Siinä missä luu haurastuu resorption seurauksena, pehmytkudoksen solunsisäiset toiminnot häiriintyvät. Siksi on ymmärrettävää, että magnesium on liitetty hyvin moneen sairaustilaan (Watson ym. 2013).

Piilevää solujensisäistä magnesiuminpuutetta on todettu lehmillä magnesiumkuormitustestillä, jonka vuoksi plasman pitoisuus antaa vain viitettä kyvystä ylläpitää solunulkoisen magnesiumin tasapainoa (Schweigel ym. 2009).

[Seerumin magnesium ja elimistön solunsisäisen magnesiumin status](#)

Naudoille tehdyssä kuormitustestissä (Schweigel ym. 2009); vasikoiden kliinisten oireiden perusteella (katsaus Martín-Tereso ja Martens 2014); ja lampaiden virtsassa erittyvän perusteella (katsaus Martens ja Schweigel 2000); on havaittu ettei seerumin magnesiumpitoisuus korreloi kehon solunsisäisen magnesiumpuutteen kanssa kovin hyvin. Tämän vuoksi onkin alettu pitämään seerumin magnesiumpitoisuuden alarajan tuntumassa olevia arvoja (< 0,9 mmol/L) epävarmoina, ja mahdollisesti magnesiumpuutteeseen viittaavina (Martín-Tereso ja Martens 2014). Mittausmetodien katsauksessa havaittiinkin, että seerumin pitoisuus vastaa lisääntyneeseen magnesiumin saantiin, mutta

muutosta seerumin pitoisuudessa ei havaittu magnesiumin ehtyessä elimistöstä (Witkowsky ym. 2011).

Tämä tosiasia onkin tärkeä pitää mielessä, jos veren perusteella pyrkii arvioimaan magnesiumstatusta, kuten tässä tutkimuksessa. Kun edellämainittuihin asioihin vielä lisätään se, että poikimisen aikaan lisäkilpirauhashormonin vaikutuksesta takaisinimeytyy munuaisissa enemmän kalsiumia ja magnesiumia (Goff 2014), ja että kalsiumia on normaali vähemmän kilpailemassa takaisinimeytyksessä, niin magnesiumpitoisuus seerumissa nousee, ja edustaa entistä vähemmän elimistön todellista magnesiumstatusta. Tämä ilmiö havaitaan Kronqvistin ym. (2011) tutkimuksessa, jossa magnesiumpitoisuus nousee terveillä lehmillä noin 0,1 mmol/L (**kuva 1**).

Näin ollen, tulisi poikimisen aikaan suhtautua erityisen varauksellisesti viiterajojen alarajaa lähempänä oleviin verinäytearvoihin. Mitä alhaisempi kalsiumin pitoisuus on seerumissa, sitä korkeampi tulisi magnesiumin pitoisuus olla, mikäli magnesiumista ei ole elimistössä puutetta.

Saattaa olla, että tulevaisuudessa määritetään naudan seerumin ionisoitu, tai punasolujen sisäinen ionisoitu magnesium (Malon ym. 2004), mutta virtsan pitoisuus on hyvä mittari. Kuormitustestinä se edustaa parhaiten magnesiumstatusta (katsaus Volpe 2013). Voi myös ottaa yhtä hetkeä edustavan virtsanäytteen, mutta se voi olla harhaanjohtaa, koska erityis on riippuvainen virtsan määrästä. Magnesiumin suhteellinen erityis on silloin tarkempi mitta, vaikka ei kerro solujen pitoisuudesta (Schweigel ym. 2009). Jos karjatasolla otetaan useita yksittäisnäytteitä, se voi kuvastaa karjan magnesiumstatusta.

[Magnesiumin sydänvaikutukset kalsiuminfuusiassa](#)

Sydänlihas supistuu kun aktiopotentiaali aktivoi L-tyypin kalsiumkanavia; soluun virtaa pieni määrä kalsiumia; joka sitoutuu RyR2-kanavan kalsiumsensoriin; RyR2-kanava aukeaa; suuri määrä sarkoplasmaattiseen kalvostoon varastoitunutta kalsiumia virtaa sytosoliin (Chen ym. 2011); kalsium sitoutuu troponiini C:hen paljastaen aktiinissa olevat sitoutumiskohdat; myosiini sitoutuu aktiiniin; vapauttaa edellisen syklin ADP:n ja Pi:n; myosiini taipuu, ja lihas supistuu.

Sydänlihas rentoutuu kun kalsium siirretään tehokkaasti takaisin sarkoplasmaattiseen kalvostoon kalsium-ATP-aasin kautta ja natrium-kalsium-vaihtajan kautta ulos solusta, jolloin kalsium irtoaa myofilamentista (Priori ja Chen 2011); ATP sitoutuu myosiiniin; myosiini irtoaa aktiinista; ATP:n hydrolysoiminen ADP:ksi ja Pi:ksi suoristaa myosiinin, jotta se voisi taipua, ja lihas supistua seuraavan aktiopotentiaalin seurauksena (Sjaastad ym. 2003).

Magnesium hidastaa sinussolmukkeen sähköaktiiviteettia, hidastaa johtumista, ja pidentää eteis-kammiosolmukkeen refraktioaikaa (katsaus Herroeder ym. 2011). Näin ollen aktiopotentiaali lähtee vähemmän herkästi ja kulkee hitaammin, jolloin tahdistus hidastuu.

Solunulkoinen magnesium estää liiallisen kalsiumin sisäänvirtausta L-kanavien kautta (Pasternak ym. 2010), kun ne avautuvat normaalin aktiopotentiaalin johdosta tai spontaanin depolarisaation seurauksena. Tämä estää liiallisen kalsiumin virtaamista ja kertymistä soluun, kun solunulkoinen kalsiumpitoisuus on korkea infuusion aikana.

Magnesium vähentää solukalvon spontaania depolarisaatiota, sillä se on koentsyymi Na/K-ATP-aasille ja kalsium-ATP-aasille, jotka säätelevät sydänlihaskalvon vakautta, ja pidentää absoluuttista refraktioaikaa ja vähentää suhteellista refraktioaikaa (katsaus Herroeder ym. 2011). Jos Na/K-ATP-aasin toiminta heikentyy, natriumia kertyy soluun, heikentäen natrium-kalsium vaihtajan toimintaa, ja kalsiumia kertyy soluun (Chen ym. 2014). Kalvopotentiaali depolarisoituu suhteellisesti, altisten rytmihäiriöille (Alhosaini ja Leehey 2015). Magnesium säätelee myös kaliumin sisäänvirtausta suosivia kaliumkanavia, vähentäen ulosvirtausta (Pasternak ym. 2010). Suuri solunulkoinen kalsiumpitoisuus infuusion aikaan, aiheuttaa suuren sisäänvirtaustaipumuksen. Riittävä solunsisäinen magnesium estää edellämainittujen mekanismien kautta rytmihäiriöitä, ja natriumin ja kalsiumin kertymistä soluun.

Poikiminen on voimakas stressitila lehmällä, poikimahalvaus lisää stressin määrää, ja hoitotilanteestakin saattaa aiheutua stressiä. Magnesium vähentää adrenergistä vaikutusta. Se estää katekoliamiinien vapautumista lisämunuaisista ja hermopäätteistä (Herroeder ym. 2011). Sydänlihassolun tuntumaan päässeet katekoliamiinit aktivoivat adrenergistä reseptoria, jonka seurauksan L-tyypin kalsiumkanava ja forfolambaani fosforyloituu, lisäen kalsiumin virtaamista soluun ja sarkoplasmaattisen kalvoston täyttymistä (Chen ym. 2014). Näistä päätellen on

myös hyvin tärkeää ettei aiheuta lehmälle turhaa stressiä poikimahalvaushoidon yhteydessä.

Magnesium estää sydänlihaksen liiallista supistumista. Sydänlihas supistuu kun kalsiumia on sytosolissa. Magnesium estää edellämainitusti liiallisen kalsiumin sisäänvirtausta sydänlihassoluun. Sydänlihassolussa magnesium kilpailee kalsiumin kanssa sitoutumiskohdista troponiin C:llä ja myosiinillä (katsaus Connolly ja Worthley 1999), ja vähentämällä solunsisäistä kalsiumin määrää, se inhiboi myosiinin kevyen ketjun kinaasia (katsaus Herroeder ym. 2011). Jotta sydänlihas voisi rentoutua (diastole), kalsiumin määrän vähentäminen on edellytys. Kalsium siirretään sarkoplasmaattiseen kalvostoon kalsium-ATP-aasin kautta, ja ulos solusta natrium-kalsium-vaihtajan kautta (Priori ja Chen 2011). Magnesium on koentsyymi kalsium-ATP-aasille (katsaus Herroeder ym. 2011), ja ATP tulee olla yhdistyneenä magnesiumiin, jotta sopivat useimpiin katalyyttiisiin sitoutumiskohtiinsa (katsaus Goff 2014). Mikäli ATP ei sovi irrottamaan ja suoristamaan myosiiniä (Sjaastad ym. 2003), myosiini jää kiinni, eikä myöskään uutta supistusvoimapotentialia voida muodostaa.

Magnesium estää sarkoplasmaattisen kalvoston ylitäytymistä ja sitä seuraavaa kalsiumin spontaania vapautumista RyR2-kanavan kautta sytosoliin (ilman normaalia aktiopotentiaalia). Sarkoplasmaattinen kalvosto voi myös vapauttaa kalsiumia spontaanin depolarisaation seurauksena. Sarkoplasmaattisen kalvoston ylitäytyminen voi seurata korkeasta solunulkoisesta kalsiumpitoisuudesta, beta-adrenergisestä stimuluksesta ja nopeasta tahdistuksesta (Chen ym. 2014).

Kuvailimme jo aikaisemmin, kuinka magnesium hidastaa tahdistusta, estää liiallisen solunulkoisen kalsiumin sisäänvirtausta sydänlihassoluun, vähentää spontaania depolarisaatiota, ja vähentää adrenergistä vaikutusta. Näiden sydäntä suojaavien vaikutusten kautta magnesium estää liiallisen kalsiumin kertymisen sydänlihassoluun. Solun sisällä magnesium on kylläkin koentsyymi kalsium-ATP-aasille, jonka avulla kalsium siirretään sydänlihaksen normaalitoiminnan mukaisesti sytosolista takaisin sarkoplasmaattiseen kalvostoon (katsaus Priori ja Chen 2011). Toisaalta magnesium on todettu inhiboivan kalsiumin vapautumista sarkoplasmaattisesta kalvostosta (Connolly ja Worthley 1999, Laver ja Honen 2008). Ratkaisevaa on kuitenkin se, ettei kalsiumia alkuunkaan pääse liiallisesti

kertymään solun sisälle, jonka vuoksi solunulkoisen nesteen magnesiumpitoisuus tulisi olla riittävän korkea kalsiuminfuusion aikana.

Jos soluun kertyy kalsiumia ja sarkoplasmaattisen kalvoston varastot ylitäytyvät, vapautuu kalsiumia spontaanisti RyR2-kanavan kautta sytosoliin, johtaen kalsiumaaltoihin ja viivästyneisiin jälkidepolarisaatioihin, jotka ovat suuri syy kammiotakykardiaan ja äkkikuolemaan (Chen ym. 2014).

Chen ym. (2014) paikansivat RyR2-kalsiumkanavan portin, joka tunnistaa sarkoplasmaattisen kalvoston sisäisen kalsiumpitoisuuden, ja osoittivat geenimenetelmin, että se hallitsee kalsiumin spontaania vapauttamista sarkoplasmaattisesta kalvostosta.

Vailla magnesiumin vaikutusta, ja runsaan kalsiumin seuraksena sydämen tahdistus on nopeampi ja kalsiumia kertyy; liikaa kalsiumia pääsee L-kanavista ja kertyy; solukalvo depolarisoituu suhteellisesti, josta seuraa rytmihäiriöitä ja kalsiumin kertymistä; ja adrenerginen vaikutus on suurempi, jolloin kalsiumia kertyy soluun ja sarkoplasmaattiseen kalvostoon. Sytosoliin kertyneen liiallisen kalsiumin seurauksena sarkoplasmaattinen kalvosto vapauttaa kalsiumia herkemmin aktiopotentiaalin tai spontaanin depolarisaation seurauksena, ja sydänlihas supistuu liian voimakkaasti, muttei rentoudu tarpeeksi. Jos kalsiumia kertyy sydänlihassoluun yli sietokyvyn, sarkoplasmaattinen kalvosto vapauttaa kalsiumia spontaanisti Chen ym. (2014) osoittaman portin hallitsemana, johtaen kalsiumaaltoihin, vakavaan kammiotakykardiaan, ja sydämen jäämiseen supistuneeseen tilaan. Sydän pysähtyy ja lehmä kuolee äkillisesti.

[Magnesiumin turvamarginaali](#)

Chester-Jones ym. (1990) tutkimuksesta, jossa ruokkivat runsaasti magnesiumia 130 päivän ajan, voi päätellä, että nauta sietää melko korkeita magnesiumpitoisuuksia rehussa. Pitoisuus josta seurasivat lievimät oireet - vaihteleva ripuli - on noin neljä kertaa ummessaolevan ja herumisen aikaisen lehmän suosituksesta (0,35 %), joten annostelun turvamarginaali on suuri.

Schweigelin ym. (2009) tutkimuksesta voi todeta että kahden tunnin aikana annosteltuna, 1,75 g magnesiumia ei juurikaan vaikuta naudnan veren magnesiumpitoisuuteen; joillakin lehmillä nousi ja toisilla väheni vähän. Tulos voi kertoa munuaisten tehokkaasta erityskyvystä, siitä että magnesiumia pidätettiin

solunsiäisiin tarpeisiin, tai sen hetkisen kalsium-, magnesium-, solunsisäisen-, luuston-, ja lisäkilpirauhashormonin aineenvaihduntavaiheesta.

Braun ja Jehlen (2009) tutkimuksesta voi todeta, että 2,75 g magnesiumia magnesiumhypofosfaattina tarjottuna 15,56 g kalsiumglukonaatin/-boroglukonaatin kanssa 10 minuutin infuusiona poikimahalvauslehmille, nostaa seerumin magnesiumpitoisuuden noin kaksinkertaiseksi. Se, että pitoisuus laski lähes normaaliksi 90 minuutissa poikimahalvauslehmillä, kertoo etenkin munuaisten hyvästä erityskyvystä, mutta mahdollinen solujensisäinen puutos tai puskurointi siirtämällä hieman normaali enemmän soluihin, voi vaikuttaa.

Goff (2004) laskee, että jos laidunkouristuslehmällä halutaan nostaa 0,2-0,4 mmol/L pitoisuuden normaaliksi yli 0,8 mmol/L pitoisuuteen, tulee annostella 50-75 % solunulkoisen nesteen normaalista magnesiummäärästä, eli 1,75-2,25 g, ja jotta puskuroisi jatkuvaa menetystä on turvallista annostella 2-3 g 10 minuutin aikana, ja lisäksi annostellaan nahan alle. Huomattavaa on, että solunsisäisestä 79-195 g magnesiumista on todennäköisesti puutetta, kun se on puskuroinut solunulkoisen nesteen alhaista pitoisuutta. Laskelma vastaa hyvin edellämainittu Braun ja Jehlen mittaustuloksia, jossa noin kaksinkertainen määrä kaksinkertaisti pitoisuuden.

Ihmisen raskauskouristukseen annostellaan latausannoksena 4-6 g magnesiumsulfaattia suonensisäisesti 15-20 minuutin aikana (vakvaissa 5 minuuttissa (katsaus Herroeder ym. 2011), ja Torsades de Pointes-rytmihäiriötä on hoidettu bolustamalla ensin 2 g magnesiumsulfaattia 1-2 minuutin aikana, ja tarvittaessa toinen bolus. Ihmisen hypomagnesemian hoidossa suositellaan 8-12 g magnesiumsulfaattia ensimmäisen vuorokauden aikana (katsaus Ayuk ja Gittoes 2014). Kun ihmisessä (70 kg) on 14 litraa solunulkoista nestettä, josta veren plasma on 3,5 litraa (Stanton ym. 2010), ja magnesiumpitoisuus 0,75-1,00 mmol/L (Alhosaini ja Leehey 2015), solunulkoisen nesteen magnesiummäärä on 10,5-14 mmol = 255-341 mg. 1 g MgSO_4 :ssä on 4 mmol Mg^{++} = 97,3 mg Mg^{++} . Näin ollen annostetaan eklampsiaa 4-6 g magnesiumsulfaattia = 389-584 mg magnesiumia. Tämä on 1,14-2,29-kertainen määrä, suhteessa solunulkoiseen määrään. Eli 2-3-kertaistetaan solunulkoinen (ml. seerumin) pitoisuus.

Kun Zheng ym. (2001) annostelivat 730 mg magnesiumia 2 minuutin aikana lampaalle, ja arteriaveripaine laski (23 %), virtausvastus laski (41 %), minuuttitilavuus nousi (38 %), syke nousi (38 %), supistuvuus ei muuttunut

merkittävästi, ja sydänlihaksen verivirtaus nousi (77 %) vasodilataation seurauksena; seerumin magnesiumipitoisuudet olivat korkeimmillaan 6-kertaiset. 25 minuutin kuluttua pitoisuudet olivat vielä 3-kertaiset, mutta sydänvaikutukset olivat normalisoituneet. Mikäli nauta reagoi lammasta vastaavalla tavalla, voimme päätellä, että terve nauta todennäköisesti selviäisi 6-kertaisesta pitoisuudesta. Tässä on huomioitava, ettei infuusiossa ollut kalsiumia, jota käytetään magnesiumin yliannostuksen vastavaikuttavana hoitona. Toisaalta lampailla oli normaali kalsiumpitoisuus veressä. Zheng ym. (2001) totesivat myös, että magnesium tasaantui nopeasti - varsinkin ensimmäisen 10 minuutin aikana seerumin ja sydänlihaksen solunulkoisen nesteen välillä, josta voi päätellä että lehmälle annettu magnesium siirtyy melko nopeasti sydänlihassolujen ulkopuolelle, jossa se voi estää liiallisen kalsiumin pääsyä soluun.

Kun kissalle ja koiralle oli vahingossa nostettu veren magnesiumipitoisuuden 7-9-kertaiseksi, esiintyi hypotensiota, bradykardiaa, yleistä lihasheikkoutta, velttohalvausta, puuttuvat patellaheijasteet, vaisuutta ja oksentelua (Vissers ja Purssell 1996). Oireet olivat vakavia, mutta huomattavaa on myös että kardiovaskulaaristatus oli huomattavasti parempi 1-2 tuntia sen jälkeen, että oli aloitettu kalsiumglukonaatti- ja diureesihoitoa. Näin ollen kalsiuminfuusiossa oleva kalsium suojaa magnesiumin yliannostuksen vaikutuksilta. Pitoisuuden normalisoituminen vuorokaudessa puhuu munuaisten erityiskyvystä.

Toisaalla annettiin kertyvää annosta magnesiumsulfaattia koirille, nostaen pitoisuus 4-10 kertaisiksi, johon asti syke nousi; lusitropia (rentoutuminen) ja inotropia (supistuvuus) lisäänty; ja minuuttitilavuus lisäänty. Vielä suuremmissa pitoisuuksissa inotropia heikkeni, lusitropia lisäänty, seurasi hypotensiota ja rytmihäiriöitä (Nakayama ym. 2009), josta voimme todeta yli 4-10 kertaisen pitoisuuden olevan haitallinen, ja ennen sitä kardiovaskulaarivaikutukset ovat suhteessa pitoisuuteen lisääntyviä vakaviksi, joskin ei hengenvaarallisia.

Liiallisen magnesiumannostuksen tyypilliset oireet ovat hypotensio (katsaus Huphrey ym. 2014, katsaus Herroeder ym. 2011), ja neuromuskulaarisen kulkeutumisen esto (katsaus Chang ym. 2014, katsaus Do 2013, Lee ym. 1996). Humphrey ym. (2014) mukaan hypotensio johtuu todennäköisesti siitä, että magnesium estää kalsiumin virtaamista soluun, estäen supistumista. Herroeder ym. (2011) tietävät magnesiumin myös lisäävän kahden voimakkaan

vasodilataattorin määrää, ja vähentäen yhden vasokonstriktorin määrää. Koirissa valtimopaine ja virtausvastus väheni merkittävästi; voi seurata bradykardiaa, pidentynyttä P-R-väliä ja sydän voi pysähtyä. Hypomagnesemian infuusiohoidon seurauksena hypermagnesemia voi aiheuttaa oksentelua, ripulia, hypotensiota, heikkoutta ja hengityslamaa (katsaus Humphrey ym. 2014). Edelläkuvatut voivat olla voimakkaasti ilmentyvinä haitallisia, mutta sopiva vasodilataatio, vähentynyt virtausvastus ja lisääntynyt minuuttitilavuus (Zheng ym. 2001), voi olla hyödyksi kun poikimahalvauslehmän sydän alkaa kalsiumin vaikutuksesta vahvistumaan. Siitä on myös hyötyä, kun korkea kalsiumpitoisuus infuusiassa alkaa hoidon loppuvaiheella aiheuttamaan liiallista inotropia ja vasokonstriktiota.

Neuromuskulaarisen kulkeutumisen estämisessä liiallinen magnesium kilpailee kalsiumin kanssa ja estää presynaptisen asetyylikoliinin vapautumista ja kalsiumin pääsyä presynaptisiin hermokanaviin (katsaus Chang ym. 2014), ja on siis kalsiumkanavasalpaaja presynaptisissa hermopäätteissä, ja vähentää asetyylikoliinin vapauttamista motorisessa päätelevyssä, heikentäen lihassyiden toimintaa ja vähentäen päätelevypotentiaalia (katsaus Do 2013). Lee ym. tutkivat (1996) edellämainittua mekanismia sioilla, jolloin lihassähkökäyrä heijasti presynaptisen toimintamekanismin. Lievä neuromuskulaarisen kulkeutumisen esto ei ole vakavaa stressaantuneelle poikimahalvauslehmälle, ottaen vielä huomioon munuaisten erityiskyvyn (**kuva 3**), ja muistaen Zhengin tutkimien lampaiden seerumin pitoisuuden laskunopeus. Todennäköisesti suurenkin annoksen vaikutus häviäisi munuais erityksen ja soluihin siirtymisen kautta, ennen kuin lehmä on kalsiumin vaikutuksesta parhaimmillaan nousemaan. Lihastensisäinen magnesiumvaje voi toisaalta aiheuttaa kouristelua, lihasspasmeja ja lihasheikkoutta (katsaus Humphrey ym. 2014).

Se, että vakava hypermagnesemia ($> 2,5$ mmol/L, yli 2-3-kertainen) voi ihmisellä aiheuttaa hypokalsemian estämällä lisäkilpirauhashormonin eritystä (katsaus Espay 2014), ja että seerumin magnesiumin kolminkertaistaminen vähensi lisäkilpirauhashormonin eritystä ja laski veren kalsiumpitoisuutta alle viiterajan (Cholst ym. 1984), vastaa Felsenfeld ja Levinen (2015) katsauksessa todettua, että hypermagnesemia aktivoi kalsiumia (ja magnesiumia) tunnistavan reseptorin (CaSR), jolloin kalsiumia ja magnesiumia takaisinimeytyy vähemmän munuaisessa, ja ainakin kalsiumia imeytyy vähemmän ruuansulatuskanavasta (katsaus Humphrey ym. 2014). Tässä on kuitenkin kiinnitettävä huomiota siihen,

että magnesiumin vaikutus kalsiumia (ja magnesiumia) tunnistavaan reseptoriin on 2-3 kertaa vähäisempi kuin kalsiumin ja ilmenee pääasiassa silloin kun kalsiumpitoisuus on kohtalaisen alhainen (Felsenfeld ja Levine 2015).

Korkea seerumin magnesium vaikuttaa näin ollen heikentävästi lisäkilpirauhashormonin eritykseen. Kun magnesiumin vaikutusta lisäkilpirauhashormoniin ajatellaan kalsiuminfuusion yhteydessä, on sen vaikutus kuitenkin pieni suhteessa kalsiumin vaikutukseen.

Kun tarkastellaan solunulkoisen nesteen (ml. seerumin) pitoisuuden kertaluokkia ja niiden vaikutuksia voi yhteenvetona todeta seuraavaa alkaen pienemmästä pitoisuudesta. 1,5-3,5-kertainen johtaa lihasheikkouteen ja alentuneisiin jänneheijasteisiin (katsaus Goff 1999); 2-3-kertainen pitoisuus heikentää jänneheijastetta, mutta 4-kertaiseen pitoisuuteen asti ei tyypillisesti esiinny haittavaikutuksia (katsaus Krendel 1990); ja 2-5-kertaiseen voi liittyä hypotensiota, väsymystä, ihon punastumista, oksentelua, vähentynyt kohdun tonus, ja jänneheijasteiden heikentymistä (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012).

Korkeissa 5-6-kertaisessa pitoisuudessa heijasteet häviävät ja usein esiintyy heikkoutta (katsaus Krendel 1990), ja on tapauskertomus missä esiintyi neuromuskulaarisen kulkeutumisen estoa (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012); 5-7-kertaisissa pitoisuuksissa esiintyy vakavaa heikkoutta ja mahdollisesti hengityslamaa (katsaus Krendel 1990), ja lihasheijasteet häviävät (katsaus Goff 1999); 6-9-kertaisissa pitoisuuksissa on kahdella henkilöllä todettu raajojen halvausta, verenpaineen laskua, sinusarrytmiaa, ja muutoksia kammion toiminnassa (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012); ja 6-10-kertaisissa pitoisuuksissa on riski että hengitys lamaantuu (katsaus Goff 1999).

Erittäin korkeissa yli 7-9-kertaisissa pitoisuuksissa saattaa olla voimakkaita rytmihäiriöitä ja asystolea (katsaus Krendel 1990); yli 9-12-kertaisissa pitoisuuksissa on tapauksittain tavattu koomantapaista tilaa, voimakasta hypotensiota, sydämen ja hengityksen palautuva lamaantuminen, kardiovaskulaarista kollapsia, ja palautuvaa bradykardiaa (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler (2012).

Näistä voimme päätellä, ettei ainakaan yli 5-kertaisia pitoisuuksia tulisi aiheuttaa. 4-kertaisiin pitoisuuteen asti ei Krendelin mukaan yleensä esiinny haittoja, mutta tulkinta saattaa riippua skaalan määrittämisestä.

2-4-kertaisiin pitoisuuksiin liittyy konsensusena alentuneet jänneheijasteet, ja katsauksesta riippuen lihasheikkoutta, hypotensiota, väsymystä, vähentynyt kohdun tonus, ja iho punastumista. 2-3-kertainen pitoisuus kuitenkin ole vaarallinen, vaikka selviä neuromuskulaarisia ja kardiovaskulaarisia vaikutuksia esiintyy.

Se, että hypokalsemia vaikeuttaa magnesiumin yliannostuksen oireita (katsaus Goff 1999), ei ole oleellista poikimahalvauksen hoidossa, jossa ongelmana on iatrogeenisen hyperkalsemian haitat.

Liiallisen magnesiumruokinnan yhteydessä erityis munuaisista voi naudalla lisääntyä jopa 12 mmol/L:aan (29,1 mg/dL). Toisaalta vähemmän kuin 2,5 g/pvä erityis viittaa negatiiviseen magnesiumtasapainoon (katsaus Marten ja Schweigel 2000). Kun nautta erittää vaihtelevasti virtsaa 12-21 litraa vuorokaudessa (Grünberg ym. 2011, Martinez ym. 2014), erityis voi siis liiallisen ruokinnan seurauksena lisääntyä 3,5-6,0 grammaan vuorokaudessa. Ruokintakokeessa myös imeytyminen ruuansulatuskanavasta estyy.

Ihminen suodattaa noin 2400 mg/pvä magnesiumia plasmasta primaarivirtsaan, josta 95 % takaisinimeytyy ja vain 3-5 % erittyy virtsassa. Munuaiset voi säätää erityistä tarpeen mukaan 0,5 %:sta 70 %:iin (katsaus Jahnen-Dechent ja Ketteler 2012). Mikäli naudan normaali erityssuhde olisi sama (3-5 %), ja säätövara olisi (0,5-70 %), ja normaalina erityksenä pidetään 2,5 g/pvä, 70 % maksimaalinen erityysaste vastaisi noin 44 g erityistä vuorokaudessa. Chester-Jonesin ym. (1990) tutkimuksessa 360 kg härillä imeytyi keskimmaisessa ryhmässä noin 30 g magnesiumia päivässä pitkän ajan, jolloin magnesiumia kertyi liikaa elimistöön ja seerumipitoisuus oli noin kaksinkertainen. Nämä painoivat puolet lehmästä, joten lehmän munuaisten erityskyky on suuri suhteessa infuusioissa käytettävään määrään.

Goff (1999) totesikin katsauksessaan, että mikäli takaisinimeytymiskyky ylittyy, magnesiumia erittyy nopeasti virtsaan; ihmisellä arvioidaan 50 % suoneen annostellusta magnesiumista erittyvän virtsaan (katsaus Musso 2009); ja Humphrey ym. (2014) katsauksen mukaan hypermagnesemia korjaantuu yleensä nopeasti.

Kun munuaisten erityskyky on suuri ja hypermagnesemian iatrogeenistä yliannostusta hoidetaan kalsiumglukonaatti-infusiolla (katsaus Humphrey ym.

2014), tulisi kalsiuminfuusion aikana annostella hyvin suuria magnesiummääriä, jotta aiheuttaisi haittavaikutuksia.

Lehmä erittää myös 5 litrassa ternimaitoa arviolta noin 3,6 grammaa magnesiumia (Martín-Tereso ja Martens 2014).

Tulokset

Aineiston koko rajoittaa havaittujen korrelaatioiden määrää, ja lisää sattuman vaikutusta. Aineisto on silti tarpeeksi iso, jotta tiettyjä havaintoja voitiin tehdä.

Noin kaksi kolmasosa oli antanut suun kautta kalsium- tai muita valmisteita, ja olivat yleisesti sitä mieltä, että valmisteet toimivat kunhan ennaltaehkäisevästi ja ajoissa antaa niitä. Suun kautta annetut valmisteet vaikuttavat kalsium- ja magnesiumaineenvaihduntaan, mutta niiden antoajankohdan vaihtelun ja valmisteen vaihtelun vuoksi tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita ei havaittu.

Keskiarvoinen lehmä vastasi pääosin tyypillistä poikimahalvauksen kliinistä kuvaa. Useampaa kertaa poikineella on matalampi kalsium; kun kalsium laskee, sydänäänät vaimenee, rektaalilämpö laskee, ja pinalämpö laskee (**taulukko 3**). Lehmä ei yleensä ollut levoton, makasi rinnallaan, pötsiäänät oli vaimeat. Kun lehmä oli maannut kauemmin, lihaksissa oli enemmän vapinaa. Huomattavaa on, että rektaalilämpötilan keskiarvo oli 38,5 astetta, ja esiintyi selvästi hypokalseemisia, joilla oli yli 39 asteen lämpö. Havaittiin myös, että levottomuutta/kiihtyneisyyttä esiintyi hyvin matalilla kalsiumpitoisuuksilla, mahdollisesti epämurkavan olon vuoksi. Yleensä tunnutetaan ja käytetään umpi- tai tunnutuskivennäistä. Magnesiumpitoisuus seerumissa on korkeampi, jos on tunnutettu.

Hoidon seurauksena lehmä tärisee yleensä, sydänäänät voimistuu yleensä, rytmihäiriöitä on vähän tai kohtalaisesti, pötsiäänät voimistuu, ja lehmä röyhtäisee. Lehmä tärisee enemmän, kun kalsium on ollut alhaisempi; sydänäänät voimistuu enemmän, kun ovat olleet vaimeammat; pötsiäänät voimistuu enemmän, kun hoidossa on enemmän kalsiumia. Kolmasosa nousi kolmen tunnin kuluessa, kolmasosa myöhemmin, ja kolmannekselle annettiin ennemmin tai myöhemmin toinen hoito. Nouseminen hoidon jälkeen korreloi kuntoluokan kanssa niin, että korkeamman kuntoluokan lehmä nousee heikommin.

Lähes 40 asteen ruumiinlämpö, voimakas utaretulehdus, tai syke yli 100, voi viitata muuhun sairauteen, eikä lehmä välttämättä ole hypokalseeminen. Esiintyi kuitenkin yksittäisiä selvästi hypokalseemisia, joilla 39,5 asteen ruumiinlämpö, runsasta solutusta, tai 100 syke, joten lähes normokalseemiset tai normokalseemiset on vaikea poissulkea kliinisesti.

Se, että kalsiumpitoisuus oli keskiarvona 1,2 (viite 2,1-2,8) ja magnesiumipitoisuus keskiarvona 1,2 (viite 0,7-1,2), vastaa kirjallisuuskatsauksessa todettua ilmiötä, jossa hypokalsemia lisää lisäkilpirauhashormonin erityystä, ja lisäkilpirauhashormonin vaikutuksesta munuaisista takaisinimeytyy enemmän magnesiumia, kun elimistö lisää kalsiumin takaisinimeytymistä (katsaus Goff 2014). Kalsiumia on myös vähemmän kilpailemassa takaisinimeytymisestä. Havaitsemamme mittaustulokset edustavat myös Kronqvistin ym. (2011) tutkimuksessaan havaittua (**kuva 1**) samaa edellämainittua ilmiötä, jossa magnesiumin veripitoisuus nousee alhaisen kalsiumpitoisuuden seurauksena. Tämän ilmiön vahvistaa myös regressioanalyysimme havainto, että seerumin kalsiumilla ja magnesiumilla on tilastollisesti selvästi merkitsevä käänteinen korrelaatio (**taulukko 3**). Tämä käänteinen korrelaatio havaitaan myös toisen hoitokerran keskiarvoissa, joissa kalsium oli noussut 1,7 mmol/L:aan (viite 2,1-2,8), ja magnesium oli laskenut 1,05 mmol/L:aan (viite 0,7-1,2).

Aineistomme ensimmäisen hoitokerran lehmien seerumin magnesiumipitoisuus oli näytteenottohetkellä noin puolella viiterajoissa, ja noin puolella oli – keskimäärin noin 0,2 mmol/L - yli viiterajan. Korkein mitattu pitoisuus oli 1,67 mmol/L, ja tällä yksilöllä oli myös alhaisimpia kalsiumpitoisuuksia (0,662 mmol/L).

Kun Martín-Tereso ja Martens (2014) katsauksessaan pitävät < 0,9 mmol/L seerumin magnesiumipitoisuuksina epävarmoina magnesiumstatuksen suhteen, ja < 0,8 mmol/L pitoisuudet hypomagnesemiaepäilyinä; Goff (2014) katsauksen mukaan normaali on > 0,8 mmol/L, ja ellei pitoisuus ole 90 % lehmistä vähintään 0,822 mmol/L 12 tuntia poikimisesta, se viittaa puutteelliseen imeytymiseen tai alhaiseen rehupitoisuuteen; Schweigel ym. (2009) havaitsivat kuormitustestissä, että solunsisäinen magnesiumvaje saattaa esiintyä lehmällä, vaikka plasman magnesiumipitoisuus on normaali; eikä lampaiden (katsaus Martens ja Schweigel) tai vasikoiden (katsaus Martín-Tereso) seerumipitoisuus korreloi solunsisäisen

magnesiumpuutteen kanssa kovin hyvin; meidän on hyvä tarkastella magnesiumtuloksiamme edellämainittua huomioonottaen.

Neljällä ensimmäisen hoidon, ja kahdella toisen hoidon lehmällä oli magnesiumpitoisuuksia 0,8 mmol/L tuntumassa tai alle ($> 0,7$). Kahdella näistä ensimmäisen hoidon lehmällä oli näytteenottohetkellä lähes normaali kalsium ja kahdella alhainen kalsium. Yhdellä edellämainituista toisen hoitokerran lehmällä oli normaali kalsium ja toisella lähes normaali kalsium. Molemmilla toisen hoitokerran lehmällä magnesium oli laskenut noin 0,1 mmol/L ensimmäisestä hoitokerrasta, ja normokalseemisella oli takajalka melko jäykkä. Edellämainituilla lehmillä alhainen kalsium ei nosta magnesiumin seerumpitoisuutta. Toisen hoitokerran lehmillä fysiologisesti nouseva tai hoidossa käytetty kalsium vähentää magnesiumin pitoisuutta. Vähentyminen voi johtua lisäkilpirauhashormonin laskusta, siirtymisestä soluihin kun veren kalsiumpitoisuus on korkeampi, tai takaisinimeytymisen vähenemisestä munuaisissa kun kilpailevaa kalsiumia on enemmän, ja hoidon liiallista kalsiumia eritetään virtsaan.

Kun poikimahalvauslehmän solunsisäistä magnesiumstatusta arvioi, tulisi mahdollisesti kiinnittää huomiota magnesiumin ja kalsiumin suhteeseen. Mikäli lähes normokalseemisen lehmän magnesiumpitoisuus on alaviiterajan tuntumassa; mikäli kohtalaisesti hypokalseemisen lehmän magnesiumpitoisuus ei ole keskitasoa tai ylaviiterajan tuntumassa; ja mikäli vakavasti hypokalseemisen lehmän magnesiumpitoisuus ei ole yli viiterajan; saattaa se viitata solunsisäiseen magnesiumpuutteeseen (**kuva 5**). Mahdollisesti suun kautta annetut valmisteet voivat vääristää edellämainittua arviota.

Goffin (2014) katsauksessa kuvattu näytteenotto 12 tuntia poikimisesta pyrkii ottamaan huomioon juuri poikimisen aikaan hypokalsemian seurauksena nousseen magnesiumpitoisuuden vääristymää. Kronqvistin ym. (2011) tutkimuksessa seerumin magnesiumpitoisuus nousee terveillä lehmillä noin 0,1 mmol/L (**kuva 1**), huolimatta siitä, että epäilivät magnesiumruokinnan olleen liian vähäinen, ja yhdellä ryhmällä magnesiumpitoisuus laskikin väliaikaisen nousun jälkeen alle viiterajan. Meidänkin tutkimuksessamme havaittiin tilastollisesti merkitsevän magnesiumpitoisuuden lasku mitä kauemmin lehmä oli maannut.

Kyselytutkimus magnesiumruokintakäytännöistä ummessaolon ja poikimisen aikaan – ottaen huomioon magnesiumlisän hyödynnettävyyttä – voisi selkeyttää magnesiumruokinnan riittävyyttä. Magnesiumkuormitustesti

ummessaolon lopussa; seerumin magnesium suhteessa virtsan magnesiumiin ummessaolon lopussa; tai seerumin magnesiumin, kalsiumin ja virtsan magnesiumin ja kalsiumin suhteet poikimisen aikaan; voisivat kuvata lehmän magnesiumstatusta.

6 PÄÄTELMÄT

Pohdinnan ja siinä esitettyjen viitteiden perusteella voidaan tehdä seuraavat päätelmät.

On tärkeä varmistaa, että rehussa on riittävästi magnesiumia ummessaolon ja poikimisen aikaan, sillä se on suurin yksittäinen hypokalsemialle altistava tekijä. Hypokalsemia puolestaan on osallisena melkein kaikkien yleisten sairauksien patofysiologiassa. Luonnonvarakeskuksen magnesiumsuositus ummessaolevalle lehmälle on liian alhainen suhteessa nykykäsitykseen.

Magnesium on lisäkilpirauhasessa välttämätön, jotta lisäkilpirauhashormonia voisi erittyä. Lisäkilpirauhashormonin seurauksena luusta vapautuu kalsiumia, munuaisissa takaisinimeytyy enemmän kalsiumia, ja munuaiset tuottavat kalsitriolia, jonka seurauksena ruuansulatuskanavasta imeytyy enemmän kalsiumia. Magnesium myös herkistää luuta ja munuaisia lisäkilpirauhashormonin vaikutuksille.

Kalsitrioli saattaa lisätä myös magnesiumin imeytymistä ruuansulatuskanavasta. Vaikutus voi liittyä yhdessä imeytymiseen anionin kanssa, minkä molekyyliperusta on tuntematon, ja saattaa myös vaikuttaa TRPM-kanavaan. Korkeampi kalsitrioli vaikuttaa myös lisäkilpirauhashormonin pulsoivan luonteseen.

Magnesiumin sijaitsee – toisin kuin kalsium – solujen sisällä, ja ainakin kolmasosa magnesiumista on lihaksissa ja muussa pehmytkudoksessa. Vain pieni osuus magnesiumista on veressä. Soluissa se osallistuu melkein kaikkiin metabolisiin prosesseihin.

Seerumin magnesiumpitoisuus ei ole hyvä mittari koko elimistön magnesiumstatukselle. Poikimiseen aikaan seerumin magnesiumpitoisuus kuvaa vielä heikommin koko elimistön magnesiumstatusta. Seerumi on alle

kolmasosa solunulkoisesta nesteestä, ja magnesiumia on solunulkoisessa nesteessä alle 1 % koko elimistön magnesiumista. Ainakin kolmasosa elimistön magnesiumista on pehmytkudoksessa. Solujensisäinen magnesium on 2-3 % ionisoidussa aktiivisessa muodossa ja sytosolin pitoisuus ylläpidetään 0,5-1,0 mmol/L tasolla, kuljettamalla magnesiumia solu- ja organellikalvojen läpi, ja sitouttamalla/vapauttamalla proteiineista. Näin ollen veren magnesiumtasoa voidaan ylläpitää ja puskuroida vähentämällä solujensisäistä magnesiumia, eikä seerumpitoisuus kerro solunsisäisestä vajeesta, joka jää yleensä huomaamatta. Poikimisen aikaan alentunut kalsiumpitoisuus lisää lisäkilpirauhashormonin eritystä, jolloin myös magnesiumia takaisinimeytyy enemmän munuaisissa, ja vapautuu luusta. Lisäksi alentunut kalsiumpitoisuus vähentää ionien kilpailua takaisinimeytymisessä. Pitoisuus nousee solujensisäisestä piilevästä puutteesta huolimatta. Kun kalsiumpitoisuus nousee, magnesiumpitoisuus normalisoituu.

Magnesium estää kalsiuminfuusion yhteydessä liiallisen kalsiumin kertymistä sydänlihassoluihin; estäen sarkoplasmaattisen kalvoston ylitäyttymistä; sarkoplasmaattisen kalvoston spontaania kalsiumin vapauttamista; kalsiumaaltoja ja viivästyneitä jälkidepolarisaatioita; kammiotakykardiaa; sydänlihaksen liiallista supistumista; sydämen pysähtymisen ja äkkikuoleman. Magnesium hidastaa tahdistusta, estää liiallisen solunulkoisen kalsiumin sisäänvirtausta sydänlihassoluun, vähentää spontaania depolarisaatiota, ja vähentää adrenergistä vaikutusta. Näiden suojaavien vaikutusten kautta magnesium estää liiallisen kalsiumin kertymisen sydänlihassoluun. Sydänlihas supistuu kun kalsiumia on sytosolissa. Magnesium estää edellämainitusti liiallisen kalsiumin pääsyä sydänlihassoluun; kilpailee sydänlihassolussa kalsiumin kanssa sitoutumiskohdista troponiin C:llä ja myosiinilla; ja inhiboi myosiinin kevyen ketjun kinaasia. Jotta sydänlihas voisi rentoutua (diastole), kalsium siirretään sarkoplasmaattiseen kalvostoon ja ulos solusta. Magnesium on koentsyymi kalsium-ATP-aasille, ja ATP:n tulee olla sitoutunut magnesiumiin, jotta sopii useimpiin katalyyttisiin sitoutumiskohtiinsa. Mikäli ATP ei sovi irrottamaan ja suoristamaan myosiiniä, myosiini jää kiinni, sydänlihas jää supistuneeseen vaiheeseen, eikä myöskään uutta supistusvoimapotentiaalia voida muodostaa.

Poikimahalvaushoidon yhteydessä on erityisen tärkeää välttää aiheuttamasta lehmälle ylimääräistä stressiä. Poikiminen ja poikimahalvaus aiheuttavat voimakasta stressiä ja kun katekoliamiinit aktivoivat adrenergistä reseptoria sydänlihassolussa, L-tyypin kalsiumkanava ja forfolambaani fosforyloituu, lisäen kalsiumin virtaamista soluun ja sarkoplastisen kalvoston täyttymistä. Koska kalsiuminfuusion seurauksena on runsaasti kalsiumia veressä, ylimääräinen hoitotilanteen stressi, ei ole hyväksi kalsiumin sydänlihassoluihin kertymisen kannalta. Magnesium vähentää näitä vaikutuksia.

Ainoastaan magnesiumia annostellessa, yli 5-kertaiset seerumin pitoisuudet aiheuttavat pääsääntöisesti vakavia haittoja. Haitat ovat pääasiassa neuromuskulaarisia ja kardiovaskulaarisia. On kuitenkin esimerkiksi lampaille aiheutettu 6-kertainen pitoisuus, jonka kardiovaskulaarivaikutukset olivat 25 minuutin kuluttua normalisoituneet, ja pitoisuudet laskeneet 3-kertaisiksi. Solunulkoisen nesteen magnesiummäärä on noin 3 grammaa, joten 5-kertainen seerumin pitoisuus aiheutuu laskennallisesti annostelemalla lehmälle 12 g magnesiumia.

Ainoastaan magnesiumia annostellessa, 2-4-kertaisiin pitoisuuksiin liittyy konsensusena alentuneet jänneheijasteet, ja katsauksesta riippuen lihasheikkoutta, hypotensiota, väsymystä, vähentynyt kohdun tonus, ja ihon punastumista. 2-3-kertainen pitoisuus ei kuitenkaan ole vaarallinen, vaikka neuromuskulaariseen kulkeutumiseen liittyviä, ja kardiovaskulaarivaikutuksia esiintyy. Yli 2-3-kertainen pitoisuus voi ihmisellä estää lisäkilpirauhashormonin eritystä, mutta vaikutus on pieni suhteessa kalsiuminfuusion vaikutukseen.

Munuaisilla on suuri kyky erittää ylimääräistä magnesiumia. Munuaiset takaisinimevät yleensä noin 95 % magnesiumista primaarivirtsasta ja erittävät 3-5 %, mutta voivat tarpeen mukaan säädellä eritystä 0,5 %:sta 70 %:iin. Ihmisillä arvioidaan että noin 50 % suoneen annostellusta magnesiumista erittyy virtsaan. Lampailla 6-kertainen pitoisuus puolittui 25 minuutissa, ja poikimahalvauslehmillä 2-kertainen pitoisuus lähes normalisoitui 90 minuutissa.

Kalsiumglukonaatti vastavaikuttaa magnesiumin vaikutuksia, ja käytetään akuutin iatrogenisen magnesiumyliannostuksen hoitona. Näin ollen kalsiuminfuusion yhteydessä, edelläkuvatut magnesiumvaikutukset vähenevät suhteessa kalsiumin pitoisuuteen. Kalsiumpitoisuuden ollessa alhainen, magnesiumin vaikutukset korostuvat.

Ottaen huomioon kalsiuminfuusion voimakkaat kardiovaskulaarivaikutukset ja sydänpysähdyksen riski; ja magnesiumin suojaavat vaikutukset, keskeinen rooli kalsiumaineenvaihdunnassa, suuri turvamarginaali ja nopea erityys; on selvää että magnesiumia tulee annostella kalsiumin kanssa.

Veren magnesiumipitoisuuden kaksinkertaistaminen on kalsiuminfuusion yhteydessä turvallista. Solunulkoisen nesteen magnesiummäärä on noin 3 grammaa, joten seerumin pitoisuuden kaksinkertaistamiseksi tulee annostella noin 3 grammaa magnesiumia.

Vähentyneen syönnin, päivittäisen ylläpitotarpeen, ternimaitoerityksen, ja mahdollisen solujensisäisen puutteen vuoksi saattaa myös olla hyödyksi annostella magnesiumia. Etenkin jos rehun magnesiumipitoisuus on ummessaolon ja poikimisen aikana ollut liian alhainen, tulisi annostella magnesium-lisää rehuun, ja mahdollisesti suun kautta.

Kliiniset havainnot poikimahalvauslehmästä vastasivat pääosin yleistä käsitystä. Seerumin kalsium oli alhainen, magnesium normaali tai yli viiterajan; sydänäänet vaimenee, rektaalilämpö, ja pintalämpö laskee; pötsiäänet vaimeat. Rektaalilämpötilan keskiarvo oli kuitenkin 38,5 astetta ja esiintyi myös yli 39 asteen ruumiinlämpöjä yhdessä matalan kalsiumpitoisuuden kanssa. Viidellä lehmällä oli lähes normaali kalsiumpitoisuus. Hoidon seurauksena lehmä pärjasi usein, sydänäänet voimistui, rytmihäiriöitä oli vähän tai kohtalaisesti, pötsiäänet voimistui vähän, ja lehmä röyhtäisi. Korkeamman kuntoluokan lehmä nousi heikommin.

Kun poikimahalvauslehmän solunsisäistä magnesiumstatusta arvioi, tulisi mahdollisesti kiinnittää huomiota magnesiumin ja kalsiumin suhteeseen. Mikäli magnesiumipitoisuuden suhde kalsiumpitoisuuteen ei nouse yhtä suureksi kuin olisi fysiologisesti odotettavissa kyseisessä kalsiumpitoisuudessa, saattaa se viitata solujensisäiseen magnesiumpuutteeseen.

Kiitos

Timo Soveri, työn johtaja

Helena Rautala, työn ohjaaja

Niina Tuoresmäki, Movet laboratorio

Nivalan, Sievin ja Ylivieskan eläinlääkärit.

7 LÄHTEET

Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: A meta-analysis. *Anaesthesia* 2013, 68:79-90.

Alhosaini M, Leehey DJ. Magnesium and Dialysis: The Neglected Cation. *American Journal of Kidney Diseases* 2015, 66:523-531.

Ayuk J, Gittoes NJL. Treatment of hypomagnesemia. *American Journal of Kidney Diseases* 2014, 63:691-695.

Bers DM. Calcium Cycling and Signaling in Cardiac Myocytes. *Circulation Research* 2008, 90:14-17.

Braun U, Zulliger P, Liesegang A, Bleul U, Hässig M. Effect of intravenous calcium borogluconate and sodium phosphate in cows with parturient paresis. *Zürich Open Repository and Archive* 2009, 164:296-299.

Braun U, Jehle W. . The effect of intravenous magnesium hypophosphite in calcium borogluconate solution on the serum concentration of inorganic phosphorus in healthy cows. *Veterinary Journal* 2007, 173:379-383.

Chiavistelli S, Giustina A, Mazziotti G. Parathyroid hormone pulsatility: physiological and clinical aspects. *Bone Research* 2015, 3:14049.

Chapinal N, Carson M, Duffield TF, Capel M, Godden S, Overton M, Santos JEP, LeBlanc SJ. The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *Journal of Dairy Science* 2011, 94:4897-4903.

Chapinal N, Carson ME, LeBlanc SJ, Leslie KE, Godden S, Capel M, Santos JEP, Overton MW, Duffield TF. The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *Journal of Dairy Science* 2012, 95:5676-5682.

Chen W, Wang R, Chen B, Zhong X, Kong H, Bai Y, Zhou Q, Xie C, Zhang J, Guo A, Tian X, Jones PP, O'Mara ML, Liu Y, Mi T, Zhang L, Bolstad J, Semeniuk L, Cheng H, Zhang J, Chen J, Tieleman PD, Gillis AM, Duff HJ, Fill M, Song LS, Chen WSR. The ryanodine receptor store-sensing gate controls Ca²⁺ waves and Ca²⁺-triggered arrhythmias. *Nature Medicine* 2014, 20:184-92.

Chester-Jones H, Fontenot, JP, Veit HP. Physiological and pathological effects of feeding high levels of magnesium to steers. *Journal of Animal Science* 1990, 68:4400-4413.

Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *The New England Journal of Medicine* 1984, 310:1221-1225.

Cohen L. Physiologic Assessment of Magnesium Status in Humans. *Israel Medical Association Journal* 2000, 2:938-939.

Connolly E, Worthley LI. Intravenous magnesium. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 1999, 1:162-172.

Curtis CR, Erb HN, Sniffen CJ, Smith RD, Powers PA, Smith MC, White ME, Hillman RB, Peardon EJ. Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1983, 183:559-561.

DeGaris PJ, Lean IJ. Milk fever in dairy cows: A review of pathophysiology and control principles. *Veterinary Journal* 2008, 176:58-69.

Divers TJ, Peek SF. *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle*. Saunders, St. Louis 2008.

Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnesium Research* 2010, 23:S194-8.

Espay AJ. Neurologic complications of electrolyte disturbances and acid-base balance. Teoksessa: Biller J, Ferro JM (toim.) *Handbook of Clinical Neurology* (119). Elsevier B.V., Philadelphia, 2014.

Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium Phosphorus and Magnesium in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis* 2015, 28:391-405.

Fox C, Ramsomair D, Carter C. Magnesium - its proven clinical significance. *Southern Medical Journal* 2001, 94:1195-1201.

Goff JP. Calcium and Magnesium Disorders. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 2014, 30:359-381.

Goff JP. Macromineral disorders of the transition cow. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 2004, 20:471-494.

Goff JP. Macromineral physiology and application to the feeding of the dairy cow for prevention of milk fever and other periparturient mineral disorders. *Animal Feed Science and Technology* 2006, 126:237-257.

Goff JP. Treatment of calcium phosphorus and magnesium balance disorders. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 1999, 15:619-39.

Grünberg W, Donkin SS, Constable PD. Periparturient effects of feeding a low dietary cation-anion difference diet on acid-base calcium and phosphorus homeostasis and on intravenous glucose tolerance test in high-producing dairy cows. *Journal of dairy Science* 2011, 94:727-745.

Haghighi M, Soleymanha M, Sedighinejad A. The Effect of Magnesium Sulfate on Motor and Sensory Axillary Plexus Blockade. *Anesthesiology and Pain Medicine* 2015, 5:1-5.

Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium - Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology* 2011, 114:971-93.

Humphrey S, Kirby R, Rudloff E. Magnesium physiology and clinical therapy in veterinary critical care. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2014, 25:210-225.

Jackson PGG, Cockcroft PD. *Clinical Examination of Farm Animals*. Blackwell, Maiden, 2002.

Jahnen-Dechent W, Ketteler M.. Magnesium basics. *Clinical Kidney Journal* 2012, 5:i3-i14.

Kimura K, Reinhardt T, Goff JP. Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 2006, 89:2588-2595.

Krendel DA. Hypermagnesemia and Neuromuscular Transmission. *Seminars in Neurology* 1990, 10:42-45.

Kronqvist C, Emanuelson U, Spörndly R, Holtenius K. Effects of prepartum dietary calcium level on calcium and magnesium metabolism in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 2011, 94:1365-1373.

Laver DR, Honen BN. Luminal Mg^{2+} a key factor controlling RYR2-mediated Ca^{2+} release: cytoplasmic and luminal regulation modeled in a tetrameric channel. The Journal of General Physiology 2008, 132:429-446.

Lean IJ, DeGaris PJ, McNeil DM, Block E. Hypocalcemia in Dairy Cows: Meta-analysis and Dietary Cation Anion Difference Theory Revisited. Journal of Dairy Science 2006, 89:669-684.

Lean IJ, van Saun R, DeGaris PJ. Mineral and antioxidant management of transition dairy cows. Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice 2013, 29:367-386.

Lee C, Zhang X, Kwan WF. Electromyographic and mechanomyographic characteristics of neuromuscular block by magnesium sulphate in the pig. British Journal of Anaesthesia 1996, 76:278-83.

Luonnonvarakeskus. Lypsylehmien kivennäisruokintasuositukset. https://portal.mtt.fi/portal/page/portal/Rehutaulukot/Ruokintasuositukset/Marehtijat/Lypsylehmien_kivennaisruokintasuositukset , haettu 25.4.2016.

Lääketietokeskus. Pharmaca Fennica Veterinaria. St Michel Print Oy, Mikkeli 2016.

Malon A, Brockmann Christian, Fijalkowska-Morawska Jolanta, Rob P, Maj-Zurawska Magdalena. Ionized magnesium in erythrocytes — the best magnesium parameter to observe hypo- or hypermagnesemia. Clinica Chimica Acta 2004, 349:67-73.

Martens H, Schweigel M. Pathophysiology of grass tetany and other hypomagnesemias. Implications for clinical management. The Veterinary Clinics of North America - Food animal practice 2000, 16:339-368.

Martín-Tereso J, Martens H. Calcium and Magnesium Physiology and Nutrition in Relation to the Prevention of Milk Fever and Tetany (Dietary Management of Macrominerals in Preventing Disease). *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 2014, 30:643-670.

Martinez N, Sinedino LDP, Bisinotto RS, Ribeiro ES, Gomes GC, Lima FS, Greco LF, Risco CA, Galvão KN, Taylor-Rodriguez D, Driver JP, Thatcher WW, Santos JEP. Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 2014, 97:874-87.

van Mosel M, van 't Klooster T, Wouterse HS. Effects of a deficient magnesium supply during the dry period on bone turnover of dairy cows at parturition. *The Veterinary Quarterly* 1991, 13:199-208.

Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. *International Urology and Nephrology* 2009, 41:357-362.

Nakayama T, Nakayama H, Miyamoto M, Hamlin RL. Hemodynamic and electrocardiographic effects of magnesium sulfate in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal medicine* 1999, 13:485-490.

Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandes C, Garcia-Perez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Seminars in Dialysis* 2009, 22:37-44.

Newton GL, Fontenot RE, Tucker RE, Polan CE. Effects of high dietary potassium intake on the metabolism of magnesium by sheep. *Journal of Animal Science* 1972, 35:440-445.

Oetzel GR. Oral calcium supplementation in peripartum dairy cows. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 2013, 29:447-455.

Pasternak K, Kocot J, Horecka A. Biochemistry of Magnesium. *Journal of Elementology* 2010, 15:601-616.

Priori SG, Chen SRW. Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ handling and arrhythmogenesis. *Circulation Research* 2011, 108:871-883.

Purvis JR, Movahed A. Magnesium Disorders and Cardiovascular Diseases. *Clinical Cardiology* 1992, 5:556-568.

Pyörälä S, Tiihonen T. *Nautojen sairaudet* 2005. Helsingin yliopisto, Helsinki 2005.

R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org>

Reinhardt TA, Lippolis JD, McCluskey BJ, Goff JP, Horst RL. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *Veterinary Journal* 2011, 188:122-124.

Rude RK. Magnesium deficiency: a cause of heterogenous disease in humans. *Journal of Bone and Mineral Research* 1998, 13:749-758.

Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta* 2000, 294:1-26.

Schonewille JT. Magnesium in dairy cow nutrition: An overview. *Plant and Soil* 2013, 368:167-178.

Schonewille JT. Quantitative prediction of magnesium absorption in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 2008, 91:271-278.

Schweigel M, Voigt J, Mohr E. Indication of intracellular magnesium deficiency in lactating dairy cows revealed by magnesium loading and renal fractional excretion. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2009, 93:105-112.

Sjaastad ÖV, Hove K, Sand O. *Physiology of Domestic Animals*. Scandinavian Veterinary Press, Oslo 2003.

Stanton BA, Koeppen BM, Berne RM. Berne ja Levy Physiology. 6 p. Mosby, Philadelphia 2010.

Suttle NF. Mineral Nutrition of Livestock. 4. p. CABI, Wallingford 2010.

UC Davis. Veterinary Medical Teaching Hospital. Clinical Chemistry Reference Intervals 2010.

http://www.vetmed.ucdavis.edu/vmeth/local_resources/pdfs/lab_pdfs/UC_Davis_V_MTH_Chem_Reference_Intervals.pdf

Vissers RJ, Purssell R. Iatrogenic magnesium overdose: Two case reports. Journal of Emergency Medicine 1996, 14:187-191.

Watson RR, Preedy VR, Zibadi S (toim.) Magnesium in Human Health and Disease. Springer Science + Business Media, New York 2013.

Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans : a systematic review. Magnesium Research 2011, 24:163-180.

Zheng D, Upton RN, Ludbrook GL, Martinez A. Acute cardiovascular effects of magnesium and their relationship to systemic and myocardial magnesium concentrations after short infusion in awake sheep. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2001, 297:1176-83.

Liite 1

LEHMÄN TIETOJA HALVAUKSEN YHTEYDESSÄ (tyhjäksi jos ei tietoa)

Näytenumero:

Yleistä

Poikimakerta _____

Milloin poiki _____ Kellonaika nyt _____

Eläinlääkärihoitokerta _____ Jos 2 niin millä hoidettu _____

Onko annettu suun kautta kalsium-, magnesium- tai muita valmisteita,

Mitä Milloin _____

Mitä mieltä olet valmisteiden/valmisteiden tehosta _____

Anamneesi ja status

Levottomuutta/kiihtyneisyyttä ___ei ___vähän ___paljon

Lihaksissa vapinaa ___ei ___vähän ___paljon

Selkeää kouristelua ___ei ___vähän ___paljon

Kauanko maannut _____

Missä asennossa hoidetaan ___seisoo / ___makaa rinnallaan / ___makaa kyljellään,
pyristelee ylös / ___makaa kyljellään, liikkumatta / ___makaa kyljellään, jalat jäykkänä
suorassa / ___kouristelee

Milloin viimeksi nähty syövän _____

Muuta syönnistä _____

Syökö jos kädestä tarjoaa ___kyllä, hyvin / ___kyllä, vähän / ___ei / ___ei tarjottu

Onko ulostanut, milloin _____

Uloste viimeksi ___kuivahkoa / ___ripulimaisempi

Kuntoluokka

1 / 1+ / 2- / 2 / 2+ / 3- / 3 / 3+ / 4- / 4 / 4+ / 5- / 5

Pintaviileys/korvien viileys

___ normaalia selvästi viileämpi / ___ hieman viileä / ___ melko normaali.

Ympäristön lämpötila noin

___10 / ___15 / ___20 / ___25 / ___30 C (___arvio / ___mittari _____C) Rektaalilämpö

suolen seinämän kohdalta lämpömittari syvällä _____ C

Sydänäänet ___selvästi vaimeammat / ___hieman vaimeammat / ___normaalit /

___voimakkaammat

Syke _____ lyöntiä/15sek = _____ lyöntiä/min

Ei voitu luotettavasti kuunnella sydäntä _____

Pötsiäänet (2min)

Äänen taso ___normaalit / ___normaalia vaimeampi / ___hyvin hiljaiset tai ei ollenkaan

Kontraktiot _____ kpl (___brum-äänellä ___ilman) / ___vähäisiä kontraktioita / ___ei kontraktioita

Makaa niin ettei luotettavasti kuule: _____

Puhaltumista ___ei / ___vähän / ___paljon

Hoidon aikana ja pian hoidon jälkeen

Mitä valmistetta käytettiin: ___Boroc Vet / ___Boroc Forte / ___Parevet

Paljonko infuusiassa Ca_____Mg_____ grammaa.

Sedaman _____ml IV _____ml SC

Täriseekö lihakset kalsiumannon yhteydessä ___ei ___vähän ___paljon

Lämpeneekö pinta/korvat ___ei ___vähän ___paljon _____ C

Voimistuuko sydänäänet ___ei ___vähän ___paljon

Oliko rytmihäiriöitä ___ei / ___vähän / ___kohtalaisesti / ___ paljon, joutui keskeyttämään annostelun.

Vahvistuiko pötsiäänet ___ei ___vähän ___paljon

Virtsaako ___kyllä ___ei

Ulostaako ___kyllä ___ei

Röyhtäiseekö ___kyllä ___ei

Poikkeavia oireita tai muita sairauksia ja havaintoja _____

Ruokinnasta ummessaolon aikana, JOS tietoa

Millä ummessaolevat ruokitaan _____

Onko tunnutusruokittu, millä _____

Onko säilö nuorena tai kortisempana niitetty (Mg ja Typpi) _____

D-arvo _____

Ummessaolevien kivennäinen _____

Magnesium ummessaoleville _____

Muuta ruokinnasta/pelloista _____

JOS aikaa / tietoa

Ostolannoitteen osuus / lietteen osuus _____ :

Mitä lannoitteita käytössä

Puhelinnumero josta voi huomenna kysyä voinnista

Miten jatkohoidettiin ja milloin nousi ? _____

___ haluaa verinäytetuloksen puhelimitse kun määritetty.

Muuta _____

Eläimeni verinäyte saa käyttää muuhunkin tutkimustarkoitukseen.

_____. _____. 2015

Allekirjoitus _____

Nimenselvennys _____

Kiitos!